FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Annie BAROIS

Interne des Hôpitaux de Paris

Née le 7 Janvier 1930, à Toulon (Var)

Présentée et soutenue publiquement le 13 *juin* 1961

Sur trois observations de formes sévères avec péricardite de rhumatisme inflammatoire chronique de l'enfant

ESSAI D'INTERPRETATION NOSOLOGIQUE

Président : M. CATHALA, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1961

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Annie BAROIS

Interne des Hôpitaux de Paris

Née le 7 Janvier 1930, à Toulon (Var)

Présentée et soutenue publiquement le 13 juin 1961

Sur trois observations de formes sévères avec péricardite de rhumatisme inflammatoire chronique de l'enfant

ESSAI D'INTERPRETATION NOSOLOGIQUE

Président : M. CATHALA, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1961

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN .. .. Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR .. .. .. Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		DELMAS (A.)
Anatomie pathologique		DELARUE (J.)
Anesthésiologie		BAUMANN (J.)
Biochimie médicale		JAYLE (M.-F.)
» »	*(Prof. à titre personnel)*	ETTORI (J.)
» »	*(Prof. à titre personnel)*	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
» »	*(Prof. à titre personnel)*	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
	Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		N...
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)

	MM.
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	Debray (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	De Gennes (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	Garcin (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	Lacomme (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	Merger (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	Varangot (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	Lelong (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N...
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N...
Embryologie	Giroud (A.)
» (*Prof. à titre personnel*)	Tuchmann-Duplessis (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	De Sèze (S.)
Histologie	Verne (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	Turpin (R.)
Hygiène et médecine préventive	Joannon (P.)
» » (*Prof. à titre personnel*)	Deparis (M.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Piédelièvre (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Galliard (H.)
» (*Prof. à titre personnel*)	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Couvelaire (R.)
» » (*Prof. à titre personnel*)	Laurence (G.)
Pathologie exotique	Lavier (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Milliez (P.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	Boudin (G.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
» (*Prof. à titre personnel*)	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Binet (L.)
» (*Prof. à titre personnel*)	Bargeton (D.)
» (*Prof. à titre personnel*)	Parrot (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	Lepage (F.)
Physique médicale	Dognon (A.)
» » (*Prof. à titre personnel*)	Djourno (A.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Léger (L.)
Thérapeutique	Conte (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	Cabrol (C.)
	Couinaud (C.)
	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Gauthier-Villars (Mlle P.) *pr. s. ch.*
Anatomie pathologique	Busser (F.)
	Gouygou (Ch.)
	Orcel (L.)
	Paillas (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)

MM.

Bactériologie	Barbier (P.) Christol (D.) Tournier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.) *pr. s. ch.* Polonovski (J.) *m. conf.*
Biologie appl. à l'Educat. phys. et aux Sports	Plas (F.)
Carcinologie	Denoix (P.) Mathe (G.)
Dermato-Syphiligraphie	Duperrat (B.)
Electro-Radiologie	Ledoux-Lebard (G.)
Hématologie	Bilski-Pasquier (G.) Dausset (J.)
Histologie	Coujard (R.) *pr. s. ch.* Marois (M.) Racadot (J.)
Hydrologie	Cornet (A.)
Hygiène	Boyer (J.) *pr. s. ch.* Corre-Hurst (Mme L.)
Maladies infectieuses	Bastin (R.) Dupont (V.)
Médecine légale	Derobert (L.) *pr. s. ch.* Hadengue (A.) Fournier (E.) Gueniot (M.)
Médecine du travail	Albahary (C.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Obstétrique	Granjon (A.) Hervet (E.) Le Lorier (G.) Morin (P.) Musset (R.) Robey (M.) Thoyer-Rozat (J.)
Ophtalmologie	Brégeat (P.) Saraux (H.)
Orthopédie	Judet (R.) Ramadier (J.)
Oto-rhino-laryngologie	Debain (J.)
Parasitologie	Chabaud (A.)
Pathologie chirurgicale	Barcat (J.) Binet (J.-P.) Cauchoix (J.) Chatelin (C.-L.) Dubost (Ch.) Dubost (Cl.) Faurel (J.) Flabeau (F.) Germain (A.)

MM.

Pathologie chirurgicale	Loygue (J.) Mercadier Perrotin (J.) Robert (H.) Thomeret (G.)
Pathologie exotique	Schneider (J.)
Pathologie expérimentale	Crosnier (J.) Hartmann (L.) Lœper (J.) Maurice (J.) Richet (G.)
Pathologie médicale	Aussannaire (M.) Bour (H.) Bouvier (J.) Bouvrain (Y.) Bricaire (H.) Brissaud (H.) Brocard (H.) Buge (A.) Castaigne (P.) *m. conf.* Catinat (J.) Contamin (F.) Coury (C.) Frezal (J.) Housset (E.) Laroche (Cl.) Lesobre (R.) Macrez (C.) Nick (J.) Pequignot (H.) *pr. s. ch.* Royer (P.) Wolfromm (R.)
Pédiatrie-Puériculture	Joseph (R.) Mande (R.) Mozziconacci (P.) Polonovski (C.) Rossier (A.)
Pharmacologie	Boissier (J.) Lechat (P.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Gougerot (L.) *m. conf. pr. s. ch.* Kellershohn
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.)
Psychiatrie	Pichot (P.)
Psychiatrie infantile	Duché (D.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)
Stomatologie	Cernéa (P.) Chaput (Mme A.) *m. conf. agr.* Grellet (M.)
Thérapeutique	Chassagne (P.) Lamotte (M.)
Urologie	Quenu (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A.) *pr. s. ch.* HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) *prof. sans chaire*
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. C A T H A L A

dont l'enseignement au lit du malade m'a profondément marquée et dont la bienveillance à mon égard ne s'est jamais démentie.

Je le remercie d'avoir accepté la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. M O L L A R E T

qui pendant un an a dirigé mon activité dans un service vivant, riche en réussites et fructueusement orienté vers la recherche.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. B E R N A R D

à qui ma famille gardera toujours une profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. S C U L I E

qui m'a fait découvrir la cardiologie.

AU DOCTEUR M. K A P L A N

qui m'a donné de nombreuses preuves de sa sollicitude.

AU DOCTEUR P. U H R Y

en témoignage de ma gratitude pour les conseils qu'il m'a prodigués au début de mon Internat.

AU DOCTEUR J. N O U A I L L E

que je remercie de l'année si agréable passée dans son Service.

A MES MAITRES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Monsieur le Professeur Ch. RICHET

Monsieur le Professeur J. QUENU

Monsieur le Professeur R. GARCIN

Monsieur le Professeur Agrégé G. THOMERET

Monsieur le Professeur Agrégé J. PERROTIN

Monsieur le Professeur Agrégé C. POLONOWSKI

Monsieur le Professeur Agrégé V. DUPONT

Monsieur le Docteur J. NEILL

A tous ceux qui dans les hôpitaux m'ont communiqué leur savoir et fait part de leur expérience avec la plus grande bienveillance.

Ayant été amené à observer dans le Service du Professeur CATHALA trois jeunes enfants qui, simultanément, ont présenté des syndromes rhumatismaux graves avec péricardite, posant de difficiles problèmes de diagnostic, il nous a paru intéressant de rapporter ces observations.

Nous voulons essayer de situer dans l'état actuel de nos connaissances les éléments différentiels qui, dans des cas semblables, permettent de les classer dans un groupe morbide plutôt que dans un autre.

Porter un diagnostic précis n'a pas seulement un intérêt spéculatif. Le pronostic des différentes entités envisagées est tout à fait différent; évoquer un lupus érythémateux disséminé ne va pas entraîner les mêmes conséquences que le diagnostic de Rhumatisme Inflammatoire Chronique, par exemple.

Une des difficultés majeures rencontrées dans cette étude réside dans le fait que le diagnostic est essentiellement lié à des descriptions cliniques et non à une étiologie précise ou à des signes biologiques de certitude.

Une observation prolongée donne souvent la clef du diagnostic : nos cas ont été suivis pendant 2 à 3 ans; or, c'est au bout d'un an et demi que dans le premier de nos cas nous avons vu apparaître les tumeurs dorsales du carpe et du tarse, qui nous ont permis enfin le diagnostic de Maladie de Still, après avoir évoqué lors des poussées successives une endocardite lente, un R.A.A., un lupus ou une périartérite noueuse.

Dans les deux autres cas rapportés, la guérison est obtenue actuellement; nous n'avons eu aucun signe de certitude.

Les signes observés et l'évolution nous ont conduit à rejeter le diagnostic de R.A.A. qui avait été posé primitivement. Il n'y a jamais eu aucun signe biologique ni histologique qui nous autorise à porter le diagnostic de lupus érythémateux disséminé ni de périartérite noueuse, qui avaient été soulevés plusieurs fois. Nous avons donc été amenés à les classer dans le Rhumatisme inflammatoire chronique de l'enfant. Certains nous reprocheront cette classification, car le terme de chroniquene paraît pas correspondre à la réalité puisque nous avons parlé plus haut de guérison actuelle.

Cependant, l'étude des cas de maladie de Still, publiés dans la littérature depuis la corticothérapie, font état de guérison dans une proportion de cas non négligeable et d'autre part la maladie de Wissler Fanconi que nous nous croyons autorisés à considérer comme une forme clinique de rhumatisme inflammatoire chronique de l'enfant, évolue dans 2 cas sur 3 environ vers la guérison.

L'observation de ces enfants dans les années à venir apportera peut-être un élément caractéristique en faveur de notre diagnostic ou au contraire viendra nous montrer que les premières poussées que nous avons constatées n'étaient que le début d'une autre de ces maladies que l'on groupe actuellement sous le terme de collagénoses.

Quoi qu'il en soit, il ne nous a pas paru sans intérêt d'attirer l'attention sur ces formes et sur les problèmes qu'elles soulèvent :

. Après avoir rapporté nos trois observations,

nous essayerons dans un premier temps

de regrouper les éléments du diagnostic de la maladie de Still en signalant au passage les éléments particuliers rencontrés dans un de nos cas,

et de replacer dans le cadre du Rhumatisme inflammatoire chronique de l'enfant la maladie de Still et la maladie de Wissler Fanconi,

le rhumatisme inflammatoire de l'enfant n'étant qu'un aspect particulier dû à l'âge de la polyarthrite chronique évolutive (P.C.E.).

. Puis, nous étudierons les rapports qui existent, et les signes distinctifs qui opposent, P.C.E. et Endocardite bactérienne,

P.C.E. et R.A.A.

P.C.E. et autres collagénoses enfin,

en nous attachant à montrer chaque fois les problèmes précis qui se sont posés dans nos observations et qui sont plus particuliers aux jeunes enfants.

-:-:-:-:-

OBSERVATION I

-:-:-:-:-:-:-:-

L'enfant Sylvain S..., 4 ans, est hospitalisé en Juillet 1959 dans le Service du Professeur CATHALA, pour une pyrexie prolongée.

L'enfant avait toujours été bien portant jusqu'aux derniers jours de Juin 1959; rien de spécial n'était relevé dans ses antécédents familiaux.

Fin Juin 1959, l'enfant se plaint de douleurs articulaires, devient grognon, est fébrile; dès ce moment, on signale une gorge rouge et une éruption urticarienne. Devant l'inefficacité du traitement symptomatique entrepris, l'enfant est mis à : Tifomycine, Cortancyl, puis est hospitalisé à l'Hôpital d'Amiens. On y constate une leucocytose à 40.000 globules blancs avec 88 % de polynucléaires. Malgré la poursuite du traitement antibiotique (pénicilline, streptomycine, tétracyne) et du Cortancyl, la fièvre reste élevée; l'enfant est alors envoyé aux Enfants Malades.

Lors de son arrivée, l'on note :
- une fièvre élevée avec grandes oscillations,
- une éruption maculeuse, très discrète, sur tout le corps,
- des polymicroadénopathies de toutes les aires ganglionnaires, plus importantes au niveau des chaînes cervicales.

- L'auscultation pulmonaire est normale.
- Tachycardie très importante 150-160 (même quand l'enfant est apyrétique), petit souffle systolique sous-claviculaire gauche paraissant anorganique. T.A. 10-7.
- Rate palpable; l'augmentation de volume est discutée car l'enfant a un abdomen très souple, se laisse parfaitement examiner et la rate n'est perçue qu'en inspiration profonde.

La cuti est négative. La radio du thorax est normale, de même que l'E.C.G. Des hémocultures sont pratiquées : elles vont revenir négatives. Sérodiagnostic de typhoïde négatif. Culot urinaire normal, mais anémie modérée et grosse polynucléose : 3.740.000 G.R., 32.000 G.B. avec 89 % de polynucléaires.

L'on envisage une typhoïde et l'enfant est remis à la Tifomycine à dose progressive. En fait, ce traitement est inefficace; la courbe de température décrit toujours de grandes oscillations; l'état général est médiocre; l'enfant est pâle, asthénique, mais parfaitement conscient; il existe toujours une leucocytose importante avec polynucléose (17.600 G.B., 67 % poly). La V.S. est à 105, 135.

Le 22 Juillet, soit après I semaine, la tifomycine est arrêtée.

Le sérodiagnostic de Widal est d'ailleurs négatif, de même que le sérodiagnostic de Brucellose. Les ganglions cervicaux sont toujours palpables, la rate également. Il existe des rash cutanés fugaces au moment des clochers fébriles.

La ponction sternale est normale : moelle riche avec forte réaction myéloïde; tous les éléments sont normaux.

Une Toxoplasmose acquise est envisagée (un cas à peu près identique ayant été constaté peu avant dans le service); des réactions sérologiques sont demandées et un traitement à l'adiazine entrepris; en fait, les réactions de Toxoplasmose vont être négatives et l'adiazine est arrêtée.

Fin Juillet 1959, soit I5 jours après l'arrivée de l'enfant, l'on se trouve donc devant le tableau suivant :

- fièvre durant depuis un mois avec grandes oscillations, sans frissons, n'ayant pas réagi aux corticoïdes ni aux antibiotiques;
- enfant fatigué, pâle, avec amaigrissement important;
- cuti négative. I.D. à 50 unités, négative;
- rash cutanés accompagnant les poussées fébriles;
- douleurs articulaires fugaces au tout début de la maladie;
- anémie modérée. Polynucléose importante (24.000 GB, 76 %)
- splénomégalie discrète. Recherche de cellules de Haargraves négative et surtout : Tachycardie très importante;
- souffle systolique para-sternal gauche entendu de façon constante, de tonalité faible et n'irradiant pas; à l'E.C.G. : axe gauche, mais morphologie normale des complexes.

L'on discute alors une endocardite d'Osler à hémoculture négative sur malformation congénitale passée inaperçue, canal artériel par exemple, malgré l'absence de tous signes rénaux (en particulier pas d'hématurie microscopique) et la fugacité des manifestations cutanées.

Des hémocultures sont pratiquées en série (2 sont souillées par un staphylocoque non pathogène), puis le 30 Juillet un cathéter est placé pour perfusion intraveineuse de pénicilline (I0 millions); la streptomycine est faite en I.M.

Jusqu'au 5 Août, le traitement parait efficace. La température ne dépasse plus 37°8; l'enfant est plus gai; la polynucléose diminue (I3.000 G.B., 43 % de poly.).

Mais, à partir du 5 Août, les clochers thermiques réapparaissent avec des frissons.

Le I0 Août, une hémoculture est + à un germe évoquant le streptocoque et sensible à l'érythromycine et à la furadoïne. Pendant l'identification et la recherche du pouvoir bactéricide

à l'Institut Pasteur, l'enfant est mis à l'érythro par voie buccale (I,50 g). La température chute autour de 37°. L'état général s'améliore, bien qu'il existe des abcès sous-cutanés aux points de piqûres ou de perfusion.

Le 20 Août, l'on apprend que le germe retrouvé à l'hémoculture est un entérocoque; l'étude du pouvoir bactéricide montre une sensibilité à l'association : pénicilline à forte dose et streptomycine.

L'on décide donc la reprise du traitement par perfusion de pénicilline (30 m) et streptomycine I.M. Le jour même de l'installation de cette thérapeutique : grand frisson avec choc. Température à 40°6 en quelques minutes; ce tableau obligeant à l'arrêt de la perfusion.

L'allergie médicamenteuse paraît certaine et devant l'urgence thérapeutique et la seule sensibilité du germe à l'association pénicilline streptomycine, l'on décide une désensibilisation à la pénicilline, sous-couvert d'Aphilon R. La pénicilline est commencée à raison de 6 injections de 20 unités par jour, puis augmentée de façon progressive en utilisant successivement les voies sous-cutanées, intra-musculaires puis intra-veineuses. En un mois, l'on arrive à des doses de 10 millions d'unités par voie intra-veineuse.

Pendant cette désensibilisation, la température est à peu près stable, sauf les jours où l'enfant reçoit de la streptomycine; cet antibiotique est arrêté le 19 Septembre. La température tombe alors à 37°5, l'enfant recevant 7 millions d'unités de pénicilline intra-veineuse.

Une désensibilisation à la streptomycine est alors entreprise selon les mêmes procédés, en commençant par 5.000 unités de streptomycine et en associant du cortancyl 20 mg.

Le 3 Octobre 1959, l'enfant reçoit 20 millions d'unités de pénicilline I.V. et 0,75 de streptomycine I.M. et de l'hémi-succinate d'hydrocortisone en perfusion. Ce traitement va être poursuivi jusqu'au 30 Octobre (la pénicilline ayant même été augmentée à 25.000.000). L'état est satisfaisant. La température est stable; des extractions dentaires sont faites de façon systématique, l'état de la dentition étant tel qu'un risque de surinfection doit être évité.

Fin Octobre, le traitement intraveineux est remplacé par un traitement I.M.

En Novembre, une rougeole survient au moment où l'on devait arrêter le traitement antibiotique; il est donc poursuivi jusqu'au 18 Novembre 1959.

A l'arrêt du traitement antibiotique, l'état de l'enfant est relativement satisfaisant : apyrexie, reprise de poids, caractère vif, mais l'examen met en évidence un certain nombre de signes :

- un souffle systolique à maximum endoapexien,
- une rate palpable,
- un foie qui déborde de trois travers de doigt le rebord costal, de consistance normale et indolore,
- la N.F. est toujours anormale : I5.600 GB avec 57 % de polynucléaires dont 5 % d'éosinophiles 520.000 plaquettes en gros amas.
- la V.S. est encore accélérée : 24-54.

L'électrophorèse montre une augmentation notable des α 2 et des β globulines, avec très légère augmentation des γ globulines (résultat identique à celui de Septembre).

E.E.G. : tracé de fond normal, mais anomalies aiguës à tendance paroxystique.

Radio du thorax : poumons normaux, coeur de volume normal.

Au moment de la sortie le I3 Décembre I959 (5 mois d'hospitalisation), la conclusion avait été la suivante :

Endocardite lente à entérocoque sur malformation cardiaque congénitale, persistance de canal artériel probablement.

Allergie à la pénicilline et à la streptomycine.

- Le 28 Décembre I959, l'enfant revient dans le service, pour une varicelle avec pyrexie très élevée et atteinte de l'état général.

Du I3 au 20 Décembre, l'enfant avait été tout à fait bien et était même turbulent.

Du 20 Décembre au 27 Décembre, température progressivement croissante, avec diarrhée, hyperesthésie cutanée, otalgie.

Le 27 Décembre, se déclare une varicelle faite d'éléments assez larges et l'enfant est ramené à PARIS.

Il est très abattu, ne frissonne pas; il présente en plus des éléments varicelleux, un érythème fait de maculo-papules groupées en placards, siègeant sur les bras, le thorax et la racine des cuisses. Il ne se plaint d'aucune douleur. La diarrhée est peu importante. L'examen pulmonaire est normal. Le coeur bat à I40 et l'on entend un souffle systolique dont le maximum est situé au 3°-4° espace intercostal gauche et qui n'irradie pas. Il n'y a pas de gros foie, ni de grosse rate, l'on palpe dans les aires ganglionnaires de nombreux petits ganglions roulant sous le doigt et douloureux.

Du 28 Décembre au 3 Janvier, l'état est très grave :

- abattement très important,
- clochers sans frissons, allant jusqu'à 41°, pendant lesquels l'enfant délire,
- accès de dyspnée pendant lesquels la respiration est courte, haletante,
- langue rôtie, lèvres sèches,
- diarrhée modérée,
- l'érythème associé à l'éruption spécifique est toujours présent, siègeant principalement sur les avant-bras, au dos des mains et aux cuisses.

Cependant, la varicelle suit localement son cours normal.

Et le 3 Janvier, la température est redescendue à 37°5.

Pendant cette période, différents examens ont été pratiqués : plusieurs hémocultures qui seront négatives. Une numération qui objective une leucocytose à 29.000, avec 87 % de polynucléaires (4.240.000 GR).

Un staphylocoque doré est retrouvé dans les urines et dans les selles. Il existe une albuminurie modérée. L'enfant est alors mis à l'érythromycine.

Mais le 5 Janvier, les clochers fébriles réapparaissent. L'enfant est toujours abattu. La diarrhée persiste et surtout l'on note une splénomégalie et une hépatomégalie modérée. La polynucléose sanguine est encore plus élevée (45.800, 71 %). Le traitement est alors modifié et l'enfant reçoit pénicilline à dose progressive et kanamycine.

Le 10 Janvier, l'état général est meilleur; l'enfant joue spontanément, sourit, s'intéresse; le poids se stabilise.

Une électrophorèse met en évidence une hyper γ globulinémie marquée, avec une augmentation plus discrète des α I et α 2 globulines, tandis que le taux d'albumine est légèrement diminué.

Il n'existe pas de cellules de Haagraves.

Le 12 Janvier, pâleur, asthénie, dyspnée sont encore notées, de même qu'un état fébrile persistant autour de 38°5. Mais surtout, il faut retenir une tachycardie à 200 (le souffle systolique est toujours présent) et un frottement péricardique aux deux temps, dont le maximum est rétro-sternal.

Hépatomégalie discrète et micropolyadénopathie. La rate n'est pas palpable.

Sur la radio du thorax, la péricardite est évidente. La leucocytose avec polynucléose est toujours notable - 24.400, 78 %. L'E.C.G. objective des altérations de ST et de T concordantes dans toutes les déviations. Les antistreptolysines sont à 960 unités.

Le traitement pénicilline Kanamycine, est poursuivi; on lui ajoute 25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, puis 30 mg de cortancyl, puis 50 mg de Cortancyl.

L'évolution paraissait satisfaisante : ralentissement du pouls à I40, chute de la température, disparition du frottement, quand dans les derniers jours de Janvier l'état s'aggrave de nouveau : hyperthermie progressive jusqu'à 4I°; l'enfant est très abattu, pâle; les yeux excavés et cernés. L'abdomen est météorisé avec ébauche de circulation collatérale cavocave, hépatomégalie.

Tachycardie à I80 (malgré la digitaline, 5 gouttes par jour) avec pouls filant, souffle systolique de pointe,et apparition de deux signes nouveaux :

- un purpura très étendu,
- des arthralgies des genoux et des coudes.

On arrête alors le traitement pénicilline-kanamycine, et il est remplacé par de l'érythromycine 0,80, associée toujours au Cortancyl 30 mg et à de la mycostatine (muguet buccal, levures dans les urines, hémoculture négative).

Jusqu'au 4 Février, l'état s'améliore de nouveau : purpura et arthralgies disparaissent. La température baisse. Le pouls se ralentit : I40.

Mais, le 6 Février, un frottement péricardique est de nouveau perçu. L'E.C.G. met en évidence des ondes T négatives en DI, D2, et sur toutes les précordiales avec une susdénivellation de ST en D3, tandis que le pouls s'accélère à I80 et que la température dépasse 38°.

A noter une T.A. élevée : I3,5-9, sans qu'il existe aucune atteinte rénale. La recherche de cellules de Haargraves est encore négative.

Le I3 Février, l'état est stationnaire; le frottement est toujours perçu, mais, pour la première fois, l'on ne retrouve pas de souffle systolique.

Cependant, une éruption faite de taches rosées, non confluentes, prurigineuses, congestives, planes, est apparue sur le dos, l'abdomen, la racine des cuisses, s'étendant ensuite à la paume des mains et à la plante des pieds, puis à la totalité du corps.

Ces taches vont s'élargir, devenir des plaques dont la coloration va foncer avant de disparaître.

Pendant la deuxième quinzaine de Février I960 et les premiers jours de mars, l'état s'améliore légèrement; cependant, la température reste instable : entre 37° et 38°5. Le pouls est de fréquence variable, de I00 à I60; l'auscultation cardiaque est maintenant normale en dehors de la tachycardie. La tension artérielle élevée : I4-9 et même

I6-II I/2, tandis qu'il existe une bouffissure du visage et un oedème des cuisses.

Le 7 mars, le cortancyl est baissé à 25 mg, puis à 20 mg. Le pouls est toujours rapide, la tension artérielle élevée (I5-IO).

A partir du 2I Mars, l'on voit réapparaître des oscillations de température progressivement croissantes, coïncidant avec l'émission de sang rouge par l'anus. Le cortancyl est alors diminué à I5 mg puis à IO mg, puis arrêté le 29 Mars. L'érythromycine est arrêtée début Avril. L'enfant n'a donc plus aucune thérapeutique.

La température reste autour de 38°, le pouls est très rapide : I70. Des érythèmes fugaces des cuisses et de l'abdomen sont signalés. Mais l'auscultation cardiaque est normale, de même que la radio du thorax et l'E.C.G. ne montre plus que des ondes T négatives en D3, V4 et V5.

La N.F. donne les résultats suivants : 4.250.000 GR, 46.600 GB avec 7I % de polynucléaires.

La V.S. est encore accélérée : 7I, 90. Le culot urinaire est normal. Il y a I.200 hématies/minute.

L'électrophorèse met en évidence une augmentation des α 2 globulines.

Les antistreptolysines sont à 20 unités.

Pendant tout le mois d'Avril, l'état s'améliorera très lentement, entrecoupé d'accidents de surinfection (phlegmon du gros orteil droit, infection urinaire, diarrhée à staphylocoque).

Au début de Mai, l'enfant n'est plus que subfébrile entre 37° et 38°. Son état général s'améliore et devient bon, mais la polynucléose sanguine et l'accélération de la sédimentation persistent.

L'enfant reçoit encore comme seule thérapeutique de l'extencilline 6.000.000 unités tous les I2 jours.

Fin Mai, l'enfant est pratiquement apyrétique, en bon état général et l'on envisage une sortie prochaine.

Début Juin, poussée fébrile transitoire à 39°, mais la NF est presque normale : IO.000 GB avec 46 % de polynucléaires, et la V.S. est plus lente : 37-70.

Le 7 Juin, l'enfant reçoit une piqûre d'extencilline; à partir du IO, poussée fébrile à 39°, puis rapidement à 40°, avec altération de l'état général : prostration, anorexie, douleurs abdominales diffuses et exanthème rouge rosé sans vésicules,

confluant, disséminé sur tout le corps. Les extrémités sont cyanosées; le coeur est rapide et le souffle systolique de pointe est de nouveau perçu. Quelques adénopathies cervicales. Les hémocultures sont négatives. La leucocytose a réapparu : 26.200 GB avec 78 % de polynucléaires dont I % d'éosinophiles. La V.S. est à 75-II0.

Différentes éventualités sont alors discutées : Périartérite noueuse, mais la biopsie musculaire ne relève aucun signe en faveur de cette étiologie ou intolérance à l'extencilline, étant donné les antécédents d'intolérance à la pénicilline.

L'enfant est donc remis au Cortancyl 30 mg, le I7 Juin, la température, qui était restée à 40° depuis plusieurs jours, baisse rapidement et oscille autour de 37°. L'éruption disparaît, l'état général s'améliore.

Fin Juin, le Cortancyl est baissé à 20 mg. L'examen clinique est normal, en dehors d'une hépatomégalie importante : le bord inférieur du foie débordant de 4 travers de doigt le rebord costal sur la ligne mamelonnaire : foie non douloureux, élastique, avec un léger reflux hépatojugulaire non douloureux.

Le I9 Juillet, alors que l'enfant est apyrétique sous Cortancyl, l'on pratique une intradermoréaction à la pénicilline (I0 unités); le jour même, élévation thermique à 39° avec rash cutané, sans réaction locale. Le lendemain, l'enfant est apyrétique, l'éruption a disparu.

L'on reçoit également à cette même période le résultat de l'immunoélectrophorèse pratiquée le 20 Juin I960 à l'Institut Pasteur (S. du Dr GRABAR) :

Elle montre une augmentation modérée des γ globulines et des β 2 macroglobulines; les autres fractions étant sensiblement normales. Cependant, il existe une réaction douteuse, d'une part, lors de la recherche de fixation du complément avec les nucléoprotéines, d'autre part, avec une variété d'extrait leucocytaire sur 2. Mais, conclut M. SELIGMANN, ces arguments sont insuffisants pour évoquer un L.E.D.

La corticothérapie est arrêtée le 29 Juillet, après 5 jours de relais par l'A.C.T.H.

Dès l'arrêt de la corticothérapie, réapparaissent clochers fébriles et rash cutanés; ils vont persister jusqu'au 6 Août, puis reprendre du 9 au I5 Août I960.

Cependant, aucune thérapeutique n'est entreprise et spontanément tout rentre dans l'ordre.

Début Septembre I960, la sortie de l'enfant est envisagée car la température est strictement normale depuis plus de I5 jours, sans aucune thérapeutique. Il n'y a eu aucune éruption cutanée; l'auscultation cardiaque est strictement normale, en particulier il n'y a ni souffle ni frottement.

L'enfant rentre donc dans sa famille le 4 Septembre I960 et il est suivi régulièrement depuis par son médecin de famille; le I2 Mars I96I, il est revu dans le service : il n'y a eu depuis sa sortie ni fièvre ni éruption cutanée; il court et joue normalement pour son âge. Mais, fait capital, sont apparues fin Décembre I960 des tuméfactions du carpe, de la main gauche, et du tarse du pied gauche, qui persistent inchangées en Mars, lors de l'examen : il s'agit d'un gonflement en fuseau, sans rougeur ni augmentation de la chaleur locale, non douloureux à la palpation, siègeant à la face dorsale du carpe, du côté gauche et du tarse du côté gauche; il n'y a pas de limitation des mouvements; cependant, il existe une fatigabilité à la marche prolongée et une hypotonie musculaire.

L'examen est par ailleurs normal : coeur, auscultation normale. Rate non perçue. Foie de volume normal. L'examen neurologique ne révèle aucune anomalie.

L'enfant étant venu à PARIS un dimanche, aucun examen complémentaire n'a pu être fait ce jour-là.

-:-:-:-:-

OBSERVATION II

-:-:-:-:-:-:-:-

Le jeune Jean Philippe P..., 2 ans I/2, entre d'urgence dans le Service du Professeur DATHALA le 2 Juillet I959 pour crise convulsive suivie de coma.

Cette crise convulsive est survenue au 7ème jour d'une primo-vaccination anti-variolique, au moment d'une montée fébrile à 4I° chez un enfant qui a déjà présenté des crises convulsives hyperthermiques.

L'étude des antécédents familiaux et personnels ne révèle rien de bien particulier si ce n'est l'existence d'angines fréquentes.

Début Juin I959, l'enfant se plaint de douleurs articulaires des membres inférieurs puis supérieurs, tandis que la température monte entre 38° et 38°5.

Vers le I5 Juin, devant la persistance de ces troubles, un traitement d'hydrocortancyl, 7 mg,5 et de salicylate de Na, I g est entrepris. Il sera continué jusqu'à l'hospitalisation.

La température revenant à la normale, l'enfant est vacciné contre la variole le 24 Juin. Brusquement, la température monte, l'enfant fait une crise convulsive et est hospitalisé le 2 Juillet.

Le coma post critique disparaît rapidement. L'examen clinique est strictement normal en dehors d'une angine rouge; la température reste élevée, mais l'on est au 8ème jour d'une vaccination jennérienne qui évolue normalement. L'enfant reçoit simplement du gardénal à dose faible et est rafraichi au moment des clochers à 40°. L'hypothèse d'une encéphalite vaccinale qui avait motivé son hospitalisation est rejetée.

Cependant, la température reste élevée les jours suivants alors que l'élément vaccinal est en pleine involution. Le 6 Juillet, la température atteint 40° et il existe une éruption prurigineuse, particulièrement marquée sur la face externe de la cuisse droite; il existe une leucocytose à I8.000 GB avec 47 % de polynucléaires. L'enfant est alors mis à la pénicilline après hémoculture. Les clochers fébriles se poursuivent cependant entre 36°5 et 40°5.

L'état général commence à s'altérer. L'enfant est très abattu.

Le I0 Juillet, l'on a le résultat de certains examens complémentaires :

Hémoculture négative,
V.S. 75, II2,
Nombreuses hématies dans le culot urinaire,
Radio du thorax normale,
Streptocoque hémolytique retrouvé dans la gorge.

Le I2 Juillet, l'état est identique. Pour la première fois, un signe clinique anormal à l'examen : une matité de la base gauche. La radio du thorax montrant une image pulmonaire normale mais un coeur plus grosque sur le cliché précédent.

Le I3 Juillet, l'état s'est aggravé : l'enfant est très abattu, grognon, douloureux dès qu'on le touche, sans que l'on puisse relever un point douloureux précis. Il existe une dyspnée. La matité de la base gauche est plus nette avec souffle rude à l'auscultation. L'E.C.G. objective une dénivellation de ST en dessus de la ligne isoélectrique dans les dérivations standards.

Un traitement au Cortancyl est entrepris à la dose de I5 mg.

Le I4, la température est toujours très élevée; il existe un frottement péricardique. La radio du thorax est difficile à interpréter, car il existe une zone floue au bord gauche du coeur ne permettant pas de délimiter avec exactitude le coeur du parenchyme pulmonaire.

Le Cortancyl est augmenté à 25 mg le I5. Cependant, le I6, l'enfant se plaint de douleurs à la mobilisation des membres inférieurs. Le I7 : une nouvelle radio du thorax montre cette fois-ci un débord droit; le coeur ayant nettement augmenté de volume depuis le dernier cliché. Le frottement péricardique est d'ailleurs toujours perçu.

La leucocytose est toujours élevée : I7.200 avec 75 % de polynucléaires.

La fibrine est à 5,53 g. L'électrophorèse met en évidence une augmentation des gammas globulines très marquée avec augmentation moins importante des α 2 et des α I globulines. Une hypoalbuminémie légère. Les antistreptolysines sont à 200 unités.

Le diagnostic de Péricardite est certain, mais il reste à en préciser l'étiologie, car le R.A.A. ne paraît pas tout à fait satisfaisant.

A partir du 20 Juillet, l'on associe de l'érythromycine à la pénicilline; le cortancyl est continué aux mêmes doses.

Entre le 2I et le 27 Juillet, la température décroit légèrement et oscille entre 37° et 38°5; le frottement péricardique disparaît. L'état général s'améliore puis l'amélioration se poursuit : la température est en dessous de 38°, puis entre 37°5 et 37°. L'état de l'enfant est satisfaisant. L'auscultation cardiaque est normale.

D'ailleurs la N.F. est normale : 9.200 GB avec 46 % de polynucléaires; 3.750.000 GR.

La radio du thorax et l'E.C.G. s'améliorent.

Le cortancyl va être baissé progressivement et arrêté à la mi-Août. A l'arrêt du cortancyl, rebond à 40° avec pâleur et éruption sur le partie antérieure du thorax et des bras, éruption papuleuse sèche au toucher.

Le 22 Août, l'éruption a disparu et la température est revenue à la normale.

L'enfant restera apyrétique jusqu'au 20 Septembre, date de sa sortie du service.

A ce moment, il est en bon état général. L'examen clinique est négatif.

La N.F. est normale : 4.260.000 GR - 8.000 GB avec 50 % de polynucléaires.

La V.S. se ralentit : 25-50. Le culot urinaire est normal. L'E.C.G. est normal. Cependant, le coeur a un volume légèrement supérieur à la normale sur la radio du thorax.

En Octobre, l'enfant est vu à la consultation. L'examen est entièrement négatif. La V.S. est normale : 5-II, de même que la numération globulaire.

Le I0 Novembre, l'enfant se plaint de courbatures à 39°7 et son médecin constate une angine. L'enfant est mis à la Terramycine mais la fièvre reste très élevée, et une deuxième hospitalisation est décidée le I4 Novembre : l'enfant a 40°, est grognon; le coeur est rapide, mais en rapport avec la température, régulier, bien frappé, sans souffle ni bruit anormal. L'abdomen est normal, en particulier ni splénomégalie ni hépatomégalie. Il existe une chéilite. La gorge est rouge et l'on voit des taches purpuriques sur le voile. L'on remarque de nombreuses adénopathies cervicales et épitrochéennes.

La N.F. est presque normale : II.600 GB avec 44 % de polynucléaires. La V.S. est à 29-58. La fibrine est à 3,I8. L'hémoculture est négative. Il n'y a pas de cellules L.E. Les antistreptolysines sont à 240 unités. Le culot urinaire est normal.

L'on retrouve des streptocoques hémolytiques dans la gorge.

Un traitement à la pénicilline est entrepris aussitôt. Cependant, la température va rester oscillante entre 36° et 40° jusqu'au 20 Novembre. L'enfant est fatigué. Il présente un exanthème discret; les adénopathies sont toujours retrouvées et même il en apparaît dans les aires inguinales.

Le I9, la numération ayant mis en évidence II % de monocytes dont certains ont un protoplasme bleuté et un noyau à chromatine lache, l'on demande une Réaction de Paul et Bunel, et les réactions de Toxoplasmose; tous examens qui sont négatifs.

Le 20 Novembre, les tibiotarsiennes sont rouges, chaudes et douloureuses des deux côtés. Un traitement au cortancyl, 25 mg, est institué aussitôt. La recherche de cellules de Haargraves est toujours négative.

Dès l'institution de la corticothérapie, la température revient à la normale. Les tibiotarsiennes sont moins douloureuses, moins gonflées; les adénopathies diminuent d'importance.

L'électrophorèse revient avec les résultats suivants : hyper γ globulinémie et hyper α2 globulinémie importante avec diminution légère de l'albumine.

La réaction de Waaler-Rose est négative.

Le traitement de Cortancyl entrepris le 20 Novembre est continué à dose décroissante jusqu'au 30 Décembre I959; pendant toute cette période, la température a été normale. L'état satisfaisant. La V.S. strictement normale : 6-I2.

Le 5 Janvier I960, soit 6 jours après l'arrêt du traitement de Cortancyl et de Pénicilline, éruption maculo-papuleuse siègennt sur le visage, le cou, le haut du thorax, éléments séparés, non prurigineux.

L'enfant est très fatigué, mais la température reste normale.

Fin Janvier, quelques jours d'hyperthermie sans signes cliniques associés. L'enfant reçoit de l'extencilline régulièrement.

Et le II Février, il sort du service et rentre chez lui dans un état satisfaisant.

Au mois de Mars et au mois d'Avril I960, il est revu à la consultation : l'examen cardiovasculaire est strictement normal. L'enfant n'a pas eu de fièvre. Il mène une vie normale pour son âge.

Le 25 Avril, nouvelle hospitalisation pour fièvre et arthralgies multiples. L'état général est satisfaisant, mais l'enfant se plaint de toutes les articulations à la moindre tentative de mobilisation; il n'y a aucun signe local, ni rougeur, ni augmentation de volume.

Le coeur est normal, de même que le reste de l'examen clinique.

Une N.F. est faite : 3.970.000 GR; I2.200 GB avec 63 % de polynucléaires. La V.S. est à 40-78. Le culot urinaire est normal. La fibrine est à 4,66. Les antistreptolysines à 50 unités. Il n'y a pas de streptocoque hémolytique dans la gorge.

L'on institue un traitement de cortancyl : 40 mg, associé à de la pénicilline; l'évolution est aussitôt favorable; tous les signes cliniques rétrocèdent et la température est tout à fait normale.

Le I7 Mai, alors que l'enfant reçoit 30 mg de cortancyl, élévation thermique brutale avec abattement et apparition d'un ictère le 2I Mai (il faut signaler que sa soeur a eu un ictère le mois précédent).

Cet ictère évoluait favorablement sous cortancyl, quand le 27 Juin au moment où l'on arrive à une dose de I5 mg de cortancyl, rechute ictérique avec hépatomégalie et remontée thermique.

L'ictère persiste sous cortancyl et, début Juillet, le cortancyl est arrêté; au moment de l'arrêt, remontée thermique, intensification de l'ictère, pâleur, somnolence. Le foie est gros et la rate est percutable.

Tous ces signes inquiétants obligent à la reprise du cortancyl le I3 Juillet, à la dose élevée de 50 mg. Ce traitement est poursuivi à dose décroissante jusqu'au 9 Août, associé à de la colimycine.

Le 9 Août, l'ictère a régressé complètement et l'arrêt de cortancyl ne s'accompagne d'aucune remontée thermique.

Le I8 Août, l'état est satisfaisant et l'enfant quitte le service; l'on continue l'extencilline de façon régulière.

L'enfant est revu à la consultation en Septembre et en Octobre I960. L'état est satisfaisant, bien qu'il existe des signes d'hypercorticisme encore nets.

Une immunoélectrophorèse avait été pratiquée au cours de l'ictère, qui avait montré : une diminution modérée des β .2.A. globulines, une augmentation modérée des α 2 macroglobulines et une diminution modérée des α I A globulines.

Il existe une réaction faiblement positive à la recherche d'anticorps antinucléoprotéines (Dr. SELIGMANN, Service du Professeur GRABAR, Institut Pasteur).

L'enfant a été revu en Avril I96I; il est en bon état. L'extencilline a été arrêtée par son médecin traitant. Il n'y a eu aucune poussée fébrile, aucune arthralgie, aucune éruption cutanée. Il reçoit I comprimé I/2 de Véganine par jour.

-:-:-:-:-

OBSERVATION III

-:-:-:-:-:-:-:-

Le jeune M.D..., 8 ans I/2, est hospitalisé le 9 Décembre I958 dans un état grave.

Ses antécédents personnels et familiaux ne révèlent comme faits pathologiques que des infections rhinopharyngées à répétition avec otites.

Le début des troubles remonte au 8 Décembre I958.

L'enfant se réveille en se plaignant de douleurs abdominales droites basses, assez discrètes cependant, de myalgies, de dysphagie. Le soir, la température est à 39°.

Le lendemain, l'enfant a 40°, délire, se plaint de céphalées, de myalgies et de douleurs abdominales diffuses. Il vomit à chaque tentative d'alimentation, vomissements contenant quelques filets sanglants; dans la nuit, l'état s'aggrave encore : l'enfant est stuporeux, raide, et une hématémèse fait décider l'hospitalisation avec le diagnostic d'appendicite aiguë.

A son entrée dans le Service du Professeur CATHALA, tableau évoquant une septicémie : l'enfant, qui a 40°, gémit, parle de manière plus ou moins incohérente; il existe toujours myalgies, raideurs et vomissements noirâtres, mais deux nouveaux signes attirent l'attention :

- une angine et une lésion érythémateuse en saillie sur la muqueuse jugale droite; au centre de cette lésion, une petite ulcération;

- une éruption érythémato-maculeuse, siègeant sur le dos avec quelques éléments disséminés sur le ventre et les cuisses.

Des hémocultures pratiquées seront toutes négatives (7 en tout).

Le L.C.R. est normal, de même que la radio thoracique.

Le culot urinaire montre des hématies en nombre modéré d'ailleurs.

La formule sanguine met en évidence une leucocytose très élevée avec polynucléose : 32.000 GB avec 90 % de polynucléaires.

L'enfant est alors traité par l'association pénicilline-streptomycine-érythromycine.

Le II, la température baisse, l'enfant est conscient. Les signes cutanés ont disparu. Le diagnostic d'angine virale ayant été soulevé, des recherches de virus sont effectuées à partir du prélèvement de gorge et des selles; elles seront négatives, de même d'ailleurs que le sérodiagnostic de Rickettsioses.

Le I2 Décembre, bien que la température reste à 38°, l'aspect général de l'enfant est moins bon, les douleurs surtout sont importantes :

- douleurs des jambes, gênant la mobilisation sans qu'il soit possible de localiser ces douleurs aux muscles ou aux articulations;

- douleurs thoraciques entraînant une gêne respiratoire avec battement des ailes du nez;

- douleurs abdominales avec défense.

La radio thoracique montre des poumons normaux, mais une discrète augmentation de l'arc inférieur gauche de la masse cardiaque.

L'urée est à 0,74. Le culot est normal.

Le I3 Décembre, la température est remontée à plus de 40°. L'enfant est pâle, cyanosé, dyspnéique, avec battement des ailes du nez. Le pouls est rapide, à I40, défaillant. La tension artérielle est à 9-7. L'enfant gémit à la moindre tentative de mobilisation. Un rash érythémateux couvre tout le corps. Une diarrhée profuse s'est installée.

Surtout, il existe une contracture abdominale avec douleur au TR.

Devant ce drame, l'on se rappelle le début par des douleurs abdominales, l'inefficacité des antibiotiques et une appendicectomie est décidée avec le Professeur PELLERIN.

L'intervention va montrer un appendice sain et une cavité abdominale tout à fait normale.

Le I5, l'état est toujours inquiétant : pâleur cendrée du visage, dyspnée, avec cyanose, pouls très mal perceptible; tension artérielle : 9 I/2 - 7. Coeur sourd. A l'E.C.G. : signes d'ischémie sous-épicardique en rapport avec une péricardite. De plus, est apparu un élément cutané ovalaire, pseudonécrotique sur la jambe droite.

L'E.E.G. est très perturbé : nombreuses ondes lentes et ondes aiguës amples localisées aux régions postérieures isolées ou en bouffées.

Différents diagnostics sont discutés sans pouvoir être retenus :

R.A.A.
Lupus érythémateux disséminé,
Périartérite noueuse.

Il n'y a pas de streptocoque hémolytique dans la gorge, et les antistreptolysines sont à 100 unités.

Il n'y a pas de cellules de Haargraves dans le sang.

L'électrophorèse montre une hypo-albuminémie légère, une hyper α I globulinémie marquée avec augmentation plus modérée des α 2 globulines.

La biopsie musculaire est normale.

La leucocytose est toujours très élevée : 56.000 GB avec 53 % de polynucléaires.

Du 16 au 26, l'état est stationnaire avec :

- une température désarticulée présentant de grands clochers à 40° et des chutes à 35°5,
- un rash généralisé de type scarlatiniforme,
- des douleurs qui ont un peu diminué, une dyspnée avec battements des ailes du nez toujours aussi intense,
- une diarrhée avec ballonnement abdominal.

Mais deux signes nouveaux vont apparaître :

. des adénopathies généralisées, fermes, axillaires, cervicales, inguinales,

. un petit souffle systolique méso-cardiaque, tandis que les bruits du coeur sont sourds et que l'E.C.G. montre toujours des signes de péricardite.

Le 26, la zone de matité cardiaque est augmentée; le 27, l'épanchement péricardique augmente; il existe une douleur sous-claviculaire gauche. La radio objective l'importance de l'épanchement. Une myocardite associée est discutée : assourdissement du premier bruit plus que du second, souffle systolique méso-cardiaque, signes électrocardiographiques.

A partir du 26, l'on entreprend un traitement au Cortancyl (40 mg) associé à des antibiotiques, de la digitaline, du ClK.

Le 28, un frottement péricardique est nettement perçu; le pouls est à 100; un syndrome pleurétique est noté à la base gauche.

Entre le 28.I2 et le 6.I.59, la température est toujours désarticulée (40° à 37°); il existe des poussées érythémateuses et en particulier l'on note une éruption en loup du visage, le 2.I.59, qui aura disparu le lendemain.

Les adénopathies persistent et même s'accroissent, surtout les ganglions cervicaux. Le coeur est sourd, le foie est gros avec reflux hépatojugulaire. Cependant, le frottement disparaît le 3I Décembre et le souffle systolique n'est perçu que de manière transitoire à partir du 5 Janvier; l'enfant se plaint de l'épaule droite le I.I.59, des deux épaules le 2.

L'on pratique une ponction pleurale devant les signes thoraciques persistants (matité axillaire et sous-claviculaire gauche, souffle tubo-pleural et râles fins); elle ramène 8 cm3 environ d'un liquide séro-hématique, contenant quelques polynucléaires altérés, sans germes, et dans lequel la recherche des cellules de Haargraves est négative.

A cette période, l'on a une fibrinémie à 4,77 g, une vitesse de sédimentation à II4, I45, une anémie modérée avec grosse polynucléose.

A partir du 6 Janvier, l'état de l'enfant s'améliore : la température est pratiquement normale. L'enfant est plus gai, la dyspnée et la cyanose diminuent, et, de fait, la péricardite disparaît cliniquement, électriquement et radiologiquement. L'E.E.G. est aussi très amélioré, bien que des signes anormaux persistent; d'ailleurs, une douleur transitoire de l'épaule est signalée, de même que des érythèmes fugaces, en particulier de la face palmaire des doigts.

Le cortancyl est progressivement diminué à partir du II Janvier, pour arriver à une dose de I5 mg le 23 Janvier; il est arrêté le 3 Février, soit après cinq semaines environ de traitement; l'arrêt du cortancyl est suivi de quelques jours d'ACTH.

Du 24 Janvier au I5 Février I959, l'on assiste de nouveau à des clochers fébriles accompagnés de céphalée et de vomissements, mais il n'y a pas de rash cutané ni de réapparition des signes pleuraux ni péricardiques.

La formule sanguine s'améliore également : I4.800 GB avec 72 % de polynucléaires le 9 Février, avec une formule rouge normale.

La radio du thorax est normale. Le culot urinaire est normal. Les antistreptolysines sont à I00 unités; l'électrophorèse met en évidence une hyper γ globulinémie avec hyper α 2 globulinémie. Les albumines sont très légèrement au-dessous de la normale.

Aucun traitement n'est repris à cette période et le I6 Février, l'enfant est de nouveau apyrétique.

Le I8 Février, le pouls est à 70, les bruits du coeur sont mieux frappés; les amygdales ont retrouvé leur aspect normal. Les adénopathies diminuent de volume.

La N.F. est presque normale : 4.I50.000 GR, 7.400 GB avec 56 % de polynucléaires dont 4 % d'éosinophiles.

La V.S. est cependant toujours accélérée à 58-92 (le 20 Février I959).

L'enfant est gardé en observation jusqu'au I5 Avril I959, sans aucun traitement; pendant cette période, il est en bon état apyrétique, prend du poids (27,400 à la sortie - 24,600 à l'entrée) et ne présente aucun phénomène anormal. La V.S. tend vers la normale (I0-25 en Mars).

Le I5 Avril I959, il part donc en convalescence à Montmorency, sans qu'aucun diagnostic précis ait pu être envisagé.

La maison de convalescence le renvoie à l'Hôpital le 2 Mai I959, pour une angine érythémato-pultacée.

En fait, à son entrée, il existe une température à 38°5, des douleurs précordiales irradiant dans le dos et empêchant toute inspiration profonde, douleurs exagérées par le décubitus dorsal, de même que la dyspnée qui l'accompagne et calmée par la position demi assise.

L'enfant est fatigué, pâle, avec un subictère conjonctival. Le pouls est rapide. Les bruits du coeur sont sourds. Il existe une submatité des deux bases, avec diminution des vibrations vocales et du murmure vésiculaire.

La langue est saburrale, les amygdales sont rouges et tuméfiées avec des enduits pultacés; le reste de l'examen est négatif.

Le lendemain, les précordialgies et la dyspnée ont un peu diminué; l'angine a disparu, mais le prélèvement de gorge retrouve un streptocoque hémolytique. Les bruits du coeur sont toujours sourds d'ailleurs.

La radio du thorax met en évidence :

- une opacité paracardiaque droite,
- un cul-de-sac comblé à gauche,
- un coeur triangulaire aux bords rectilignes.

L'E.C.G. présente également des signes de péricardite.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants : 4.450.000 GR, 8.000 GB avec 6I % de polynucléaires neutro et 8 % d'éosinophiles.

La V.S. est à 66-I09. La fibrine à 6,70.

Les hématies/minute à 2.080. La recherche de cellules de Haargraves est négative. Les antistreptolysines sont à 30 unités. Hyper γ globulinémie et hyper α 2 globulinémie avec hypoalbuminémie légère.

Toutes les recherches de virus sont négatives, de même que tous les sérodiagnostics usuels.

L'E.E.G. est très amélioré sur les précédents tracés; il peut être considéré comme subnormal.

Un traitement de cortancyl est entrepris à raison de 40 mg par jour; il sera poursuivi jusqu'au début Juin en diminuant les doses progressivement. Il est associé à la pénicilline.

La température revient très vite à la normale et le restera, sauf quelques écarts à 38° à la mi-Mai et au moment de l'arrêt de la corticothérapie.

Le coeur revient également à la normale en quelques semaines.

Il faut cependant signaler que fin Mai sont apparus :

- un érythème derrière les oreilles à la partie supérieure du thorax, de l'aisselle droite et au bord externe de la main gauche,

- une éruption granitée des joues,
- une élévation thermique très modérée, à 37°8, mais un assourdissement des bruits du coeur.

A ce moment, la V.S. est à IO-I3, et tout rentre dans l'ordre spontanément.

L'hospitalisation est prolongée jusqu'au 6 Juillet; à ce moment, il est envoyé au Château des Côtes; à son arrivée là-bas et pendant tout son séjour, il est en très bon état.

Il reçoit tous les 28 jours une injection d'extencilline (I.200.000).

L'auscultation cardiaque, la radio et l'E.C.G. sont normaux.

La V.S. tend très rapidement à la normale.

Les antistreptolysines sont à 30 et 70 unités.

Il sort du Château des Côtes le I2 Septembre I959 et, depuis; il a été revu régulièrement.

En I960, il était tout à fait normal. Une amygdalectomie était envisagée cependant.

En Novembre I960, épisode fébrile à 40° pendant deux jours, cédant à l'aspirine.

En Décembre I960, phlegmon de l'amygdale : traitement immédiat fait de pénicilline-streptomycine; hospitalisation pour bilan et amygdalectomie le I8 Janvier I96I : il n'y a eu depuis Juillet I959 ni douleurs articulaires ni éruption cutanée; le phlegmon de l'amygdale n'a été suivi d'aucune manifestation anormale.

Le bilan du I8 Janvier I96I donne les résultats suivants : examen clinique négatif, sauf une splénomégalie modérée. N.F. : normale : 4.2I0.000 GR - 5.400 GB 43 % polynucléaires neutrophiles, I % d'éosinophiles. V.S. I5-35. Electrophorèse normale. Culot urinaire normal. Antistreptolysines 3I0 unités. Radio du thorax normale.

L'on pratique une amygdalectomie et une extraction dentaire sous couvert d'antibiotiques. Aucun incident.

L'enfant sort en bon état. L'extencilline à I.200.000 tous les 28 jours est continuée.

Début Mai I96I, l'état est très satisfaisant. La rate est encore percutable mais n'est plus palpable. Le coeur est normal. N.F. normale. V.S. : I2-30.

-:-:-:-

ELEMENTS DU DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE STILL

-:-

Le tableau clinique de la maladie décrite par STILL (1897) peut être ainsi schématisé :

- début avant la seconde dentition - d'une polyarthrite progressive, atteignant les grosses articulations, bilatérale, symétrique, sans lésion ostéo-cartilagineuse et associée à une atrophie musculaire,

- cette polyarthrite est accompagnée :

. d'adénopathies, constantes, précoces, douloureuses lors des poussées,

. d'une splénomégalie d'apparition plus tardive,

. d'exanthèmes fugaces,

. d'une fièvre modérée et d'une anémie avec polynucléose.

L'évolution se fait par poussées avec atteinte de l'état général et mort dans un tableau de cachexie.

STILL avait déjà insisté sur l'atteinte viscérale, en particulier péricardique.

Il nous paraît utile de revoir à la lumière des dernières observations publiées dans la littérature, et surtout depuis la corticothérapie, les particularités qui peuvent intéresser le clinicien.

Pour cela, nous allons reprendre successivement les différents signes.

<u>L'âge de début</u> est variable : le maximum des cas se situe entre 2 et 5 ans; les cas les plus précoces sont survenus au cours

de la première année (2 semaines dans le cas de LE BAUDOUR); la fréquence diminue très nettement après IO ans (SCHLESINGER).

Sexe : Relative prédominance des garçons dans les cas publiés, et ceci d'autant plus que la maladie débute plus tôt :

SPODICK signale I fille pour 4 garçons;

mais LAMY rapporte l'observation de 4 garçons sur II cas.

Cette proportion assez importante de cas du sexe masculin dans la maladie de STILL s'oppose au pourcentage très élevé de cas féminins rencontré au cours des autres formes de rhumatisme inflammatoire chronique.

La maladie peut prendre au début tous les aspects et beaucoup de signes apparaissent avant l'atteinte des articulations.

Le tableau réalisé par des arthropathies avec fièvre est le plus fréquent. Le gonflement articulaire et l'impotence sont très précoces. Cette forme peut cependant être trompeuse si l'atteinte de la colonne cervicale est isolée.

Plus rarement, le début est insidieux avec anémie, état subfébrile, douleurs vagues des articulations.

Il faut insister surtout sur les débuts aigus : l'enfant rentre brusquement dans la maladie par une fièvre élevée avec rash, des douleurs dans les membres, des adénopathies, une leucocytose. Les antibiotiques sont inefficaces, de même que le salicylate.

C'est à ce stade de début que l'on peut voir surtout des péricardites isolées, des atteintes pleurales ou pulmonaires, des tableaux cliniques évoquant une maladie de Bouillaud, mais sans localisation endocardique.

Les premiers signes de localisation articulaire peuvent n'apparaître que très tardivement : plusieurs semaines après le début (EDSTROM).

Un an après les premiers signes (DEBRE, MILHIT, LAMY)

SCHLESINGER signale un délai moyen de 4 mois avant l'apparition des premiers signes articulaires caractéristiques; dans un de ses cas, ce délai a atteint 3 ans; dans un autre, il y a eu 4 poussées avant que le diagnostic exact ait pu être porté.

STADLER rapporte un cas où la maladie a évolué pendant 6 ans avant d'atteindre les articulations.

Dans notre observation N° I, il y a eu I an I/2 d'évolution entre le début de la maladie et l'apparition de tumeur dorsale du carpe et du tarse.

Dans nos deux autres observations, après une évolution de 2 et de 3 ans, aucun signe articulaire typique n'est apparu.

SCHLESINGER signale d'ailleurs 5 observations, suivies depuis 4 à 6 ans, dont les premiers signes ont été : fièvre, adénopathies, rash cutanés, arthralgie sans gonflement, et qui n'ont pas développé d'arthrite; leur état est satisfaisant; il existe cependant dans deux cas des exanthèmes cutanés persistants et de "légers" malaises.

Ces formes seraient particulièrement sensibles à la corticothérapie et l'on peut se demander si le traitement précoce n'a pas arrêté l'évolution, avant l'apparition des signes articulaires caractéristiques.

<u>La Fièvre</u> est toujours présente à un moment donné de l'évolution; elle peut durer plusieurs mois ou même plusieurs années, par poussées successives.

Très rarement ondulante, elle est surtout irrégulière avec de grandes oscillations. Mc MINN et BYWATERS insistent sur l'importance pour le diagnostic de ce caractère oscillant de la température; ce caractère a d'ailleurs été retrouvé dans nos trois cas.

Les poussées fébriles ne correspondent pas à des atteintes articulaires comme dans le Bouillaud; l'accélération de la vitesse de sédimentation n'est pas parallèle aux recrudescences thermiques (Mc MINN).

L'existence de signes cutanés est un élément important en faveur du diagnostic dans les cas difficiles, surtout s'ils sont associés à une leucocytose et à des adénopathies. Ils siègent habituellement sur les membres, les fesses et le tronc, moins souvent sur le visage ou le cou.

Tout a été décrit :

Rash scarlatiniformes ou morbilliformes, accompagnant les poussées fébriles et survenant à l'acmé de la température,

Eruption urticarienne,

Papules ou plaques disséminées sur tout le corps, et même : Erythème marginé discoïde de Besnier (DEBRE, TURPIN, COSTE),

Nodules sous-cutanés identiques aux nodules de Meynet décrits dans le R.A.A.

Des éléments purpuriques et nécrotiques ont même été signalés (SCHLESINGER). Les érythèmes paraissent toucher de façon prépondérante les garçons et les enfants les plus jeunes.

Dans les cas que nous avons observés, les éruptions cutanées sont constantes; elles ont pris tous les types et surtout

elles ont eu des caractères différents chez le même malade à des moments successifs de l'évolution. C'est ainsi que nous avons noté :

éruption urticarienne, rash éphémères, macules, papules, plaques nécrotiques, purpura.

SCHLESINGER, qui a pratiqué des biopsies de peau, décrit l'aspect histologique suivant : oedème des fibres collagènes avec anomalie tinctoriale, infiltration périvasculaire de cellules polymorphes (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes).

L'anémie est habituellement rencontrée avec chute parallèle ou plus accentuée de l'hémoglobine; il s'agit donc d'une anémie normochrome ou hypochrome : V.G. voisine de 0,80, modérée d'ailleurs : les chiffres de 3.000.000 de GR sont les plus fréquemment rencontrés, bien que LAMY signale des formes plus sévères aux alentours de 2.000.000

La pâleur des téguments et des muqueuses est frappante chez tous ces malades.

La leucocytose avec polynucléose neutrophile est caractéristique; elle peut atteindre des chiffres très élevées : 30.000 avec 80 % de polynucléaires (SCHLESINGER). LAMY a constaté une seule fois une leucocytose supérieure à 30.000. Dans nos trois observations, ces chiffres étaient les suivants :

32.000 avec 89 % de polynucléaires (Obs. I)

17.200 avec 75 % de polynucléaires (Obs. II)

56.000 avec 93 % de polynucléaires (Obs. III)

La ponction sternale donne des résultats concordants et dans notre cas I elle montrait une moelle riche avec forte réaction myéloïde.

Pour J.A. COSS et pour R.H. BOOTS, une forte leucocytose est un élément de mauvais pronostic; en fait, depuis la corticothérapie, il semble que ces formes réagissent bien à la thérapeutique.

Dans certains cas d'évolution sévère, la leucocytose disparait pour faire place à une leucopénie avec neutropénie très grave.

Les adénopathies sont généralisées; elles peuvent ne pas apparaître lors de la première poussée, mais sont constamment retrouvées à un moment ou à un autre de l'évolution.

Les ganglions qui sont hypertrophiés sont surtout ceux des chaînes axillaires, inguinales, cervicales. L'on insiste aussi sur l'existence de ganglions épitrochléens. Des adénopathies profondes médiastinales ou mésentériques ont été signalées.

Ces ganglions sont modérément augmentés de volume, mobiles, peu douloureux à la palpation; ils ne suppurent jamais; la biopsie révèle une hyperplasie simple.

STILL avait insisté sur l'apparition des adénopathies dans les territoires en rapport avec les articulations atteintes; en fait, les publications actuelles signalent que ces adénopathies ne siègent pas dans le territoire des arthralgies et qu'elles ont d'emblée un caractère diffus.

Une splénomégalie est fréquemment associée, mais ce n'est pas un élément indispensable au diagnostic; elle peut n'être jamais observée pendant toute l'évolution; elle peut être transitoire. Quand elle existe, elle est modérée; la rate ne débordant le rebord costal que de quelques centimètres (nous l'avons notée dans nos cas I et III).

Les arthrites sont souvent précédées d'arthralgie avec oedème périarticulaire transitoire.

Les articles atteints sont d'abord les genoux, les poignets, les chevilles, mais aussi la colonne cervicale.

Toutes les articulations peuvent être touchées; les articulations des mains étant atteintes tardivement. Les épaules et les hanches sont souvent indemnes. Les arthrites sont en général symétriques; le maximum des signes est périarticulaire au début, avec un empâtement diffus;tous les méplats, toutes les saillies étant effacées.

L'aspect typique est celui de tumeurs dorsales du carpe. "la face dorsale de la main et l'extrémité inférieure de l'avant-bras sont déformées par une tuméfaction allongée lisse régulière ferme". Un aspect identique réalise à la cheville la tumeur dorsale du tarse.

Le début peut être monoarticulaire, posant de difficiles problèmes de diagnostic. Il existe des formes hydarthrosiques et des arthrites sèches. Ces dernières sont d'ailleurs d'un moins bon pronostic sur le plan fonctionnel.

En effet, si LAMY insistait sur l'intégrité des extrémités osseuses et de la surface cartilagineuse et sur l'absence de position vicieuse, tous les auteurs actuels signalent que le blocage articulaire et les attitudes vicieuses apparaissent au cours de l'évolution; de même que des altérations osseuses objectivées par les examens radiographiques et histologiques (ostéoporose épiphysaire, érosion des cartilages articulaires évoluant vers la destruction et l'ankylose).

Les cas de SURY, NORCROSS, SAIRANEN, SARROUY (pour ne

citer que quelques-uns) présentaient des destructions osseuses et cartilagineuses avec ankylose fibreuse.

Il faut signaler que les signes radiologiques peuvent apparaître tardivement, quelquefois 5 à 6 ans après le début de la maladie.

Il est intéressant de remarquer qu'il existe une accélération de la maturation osseuse et de la croissance diaphysaire, une périostite engaînante, une soudure prématurée des cartilages de conjugaison.

L'atrophie musculaire s'ajoute très vite aux lésions articulaires. Il s'y joint une fonte musculaire et graisseuse : l'enfant devient cachectique; les séries actuelles font cependant état de la conservation d'une musculature normale chez les sujets traités par les corticoïdes. Des abcès musculaires ont été signalés.

Quelques signes associés méritent d'être cités :

- Le stridor laryngé par arthrite de l'articulation crico-arythénoïde.

- l'iridocyclite est rare mais de pronostic sombre. L'association à une kératite en bande est pathognomonique. Une cataracte peut survenir tardivement.

- l'hépatomégalie est signalée dans un certain nombre de cas (ATKINSON) comme un signe survenant en cours d'évolution et quand elle existe elle est constamment associée à une splénomégalie.

Ce n'est pas un signe de gravité, sauf s'il témoigne d'une dégénérescence amyloïde (nous l'avons constaté dans notre observation I).

- L'amylose : complication classique et grave, est rare. Malgré la gravité habituelle, SCHLESINGER signale un cas dont l'état est satisfaisant I5 ans après la découverte d'une amylose hépatique.

- Une hématurie ou une albuminurie transitoire sont rapportées.

- Des signes encéphalitiques.

- Un épanchement pleural, une pneumopathie, peuvent survenir en cours d'évolution; l'apparition de signes pleuro-pulmonaires était autrefois de mauvais pronostic et précédait de peu la mort; actuellement, le pronostic de ces formes n'est pas particulièrement sévère, mais les lésions pulmonaires persistent longtemps avant de disparaître.

L'atteinte pleurale est souvent associée à l'atteinte d'autres séreuses et en particulier à une atteinte péricardique. Ceci nous amène à envisager les complications cardiaques de la maladie de STILL :

La thèse de HAYEM a fait récemment le point de la question : La péricardite est la plus fréquente des atteintes cardiaques de la maladie de Still. STILL avait déjà insisté sur la fréquence de la péricardite fibrineuse découverte à l'autopsie. De plus en plus souvent, la péricardite est reconnue cliniquement : il s'agit le plus souvent de péricardite sèche; cependant des cas de péricardite avec épanchement sont signalés. Dans nos 3 cas, la péricardite s'est accompagnée d'une augmentation manifeste de l'opacité cardiaque sur le cliché thoracique; il s'agissait de péricardite exsudative; il n'y a pourtant jamais eu de signes de défaillance cardiaque comme dans le cas d'HAYEM.

Quand la péricardite précède l'apparition des signes articulaires, elle pose de difficiles problèmes de diagnostic. C'est ce qui s'est passé dans nos 3 cas.

La péricardite est le plus souvent isolée; le myocarde et l'endocarde étant très rarement atteints. Plusieurs observations font cependant état d'endocardite authentique : quelques cas ont été vérifiés anatomiquement (endocardite verruqueuse d'aspect spécial ou aspect inflammatoire banal).

Il est difficile d'apprécier exactement la proportion d'atteintes de l'endocarde, car certains auteurs signalent Tachycardie ou souffle systolique localisé, tous signes bien banaux chez un enfant fébrile et anémique.

Dans l'un de nos cas (Obs. I), un souffle systolique et une tachycardie avaient été remarqués dès le début de l'évolution et nous avions porté à tort le diagnostic de cardiopathie congénitale préexistante avec surinfection bactérienne. En fait, l'étude prolongée nous a fait rejeter ce diagnostic, car le souffle systolique qui a été entendu pendant de longs mois, avait une localisation variable suivant les jours (sous-claviculaire, para-sternal, endapexien, etc...), n'irradiait pas et a finalement disparu.

Dans un autre cas (Obs. III), un souffle systolique avait été perçu de façon transitoire et a disparu complètement.

SURY apporte le chiffre de 7 % d'atteinte endomyocardique, avec la <u>moitié d'endocardite</u> et la <u>moitié de myocardite</u>. Cette dernière se traduit par des souffles systoliques variables, une augmentation de l'ombre cardiaque et des modifications de l'électrocardiogramme : l'espace <u>P.R.</u> restant cependant toujours <u>normal</u>.

Ces manifestations cardiaques sont donc beaucoup plus fréquentes qu'on ne le croit : elles peuvent être le premier signe de la maladie. Si l'enfant survit il ne persiste en général pas de séquelles cardiaques.

Les signes biologiques doivent être détaillés :

- L'anémie et la polynucléose ont déjà été étudiées; il peut exister une éosinophilie associée; dans notre Observation I, nous avons constaté une augmentation du nombre des plaquettes; cette augmentation était signalée dans la P.C.E.

- La vitesse de sédimentation est accélérée; l'accélération est très importante dans les formes viscérales; rappelons que cette accélération n'est pas parallèle à la courbe thermique.

- Le taux de fibrine peut être augmenté; les chiffres atteints sont moins élevés cependant que dans le R.A.A.

- Il existe une augmentation de la C réactiv -protéine.

- L'électrophorèse montre une hyper γ globulinémie précédée d'une légère hyper α 2 globulinémie.

- L'immunoélectrophorèse, une augmentation des α 2 et γ globulines et parmi celles-ci augmentation de la β 2 macroglobuline, qui correspondrait au facteur rhumatismal responsable des réactions d'agglutination et de précipitation (dans notre cas I : augmentation modérée des γ globulines et des β 2 macroglobulines).

- L'agglutination de globules rouges sensibilisés de moutons.

La positivité de cette réaction (WAALER, ROSE) est variable suivant les auteurs. Ce qu'il y a de certain, c'est que cette réaction est d'autant moins fréquemment positive que les sujets sont plus jeunes.

EDSTROM donne une positivité dans 90 % des cas.

Mais les autres statistiques ne donnent que 58 % des cas et FORESTIER a des résultats négatifs dans 5 cas sur 5 (de R.C.I.E.). Pour GAUCHAT : le Waaler-Rose est positif dans un peu moins de la moitié des cas et l'est très rarement dans le cours de la Ière année d'évolution.

Nous n'avons jusqu'à présent constaté aucune réaction positive, dans les formes ci-dessus non plus que dans d'autres formes de Rhumatisme inflammatoire du même âge.

- D'autres réactions d'agglutination et de floculation ont été décrites, en particulier agglutination streptococcique.

Poussant plus loin l'étude immunologique, l'on a recherché des anticorps antinoyaux dans le Still.

Ce facteur aurait été trouvé dans 3 cas sur I5 (HELBOROW E.J.). Dans notre cas I, cette recherche donnait les résultats suivants :

Réaction douteuse, lors de la recherche de fixation du complément avec les nucléoprotéines d'une part, avec certaines variétés d'extraits leucocytaires d'autre part (Dr. SELIGMANN).

Dans notre cas II : Réaction faiblement positive à la recherche d'anticorps antinucléoprotéines (Dr. SELIGMANN, Service du Professeur GRABAR, Institut Pasteur).

- La recherche de streptocoque dans la gorge est positive dans 50 % des cas.

- Le taux des antistreptolysines peut être augmenté si l'on est proche d'une infection streptococcique.

- Les hémocultures sont <u>négatives</u>. Or, nous avons eu une hémoculture positive à l'entérocoque dans le cas N° I. Ceci nous a incité à revoir la littérature au sujet des cas ayant eu des

hémocultures positives.

Plusieurs auteurs ont rapporté des cas de STILL avec hémocultures positives :

ISEKE a trouvé des streptocoques dans le sang.

REINOLD et STOEBER également.

LEICHTENTRITT considère le streptocoque comme l'agent responsable de la maladie.

ROSENOW et HADEM mettent aussi en évidence un streptocoque viridans.

BEMNHOLD et THOMSEN également.

MUSSA, lui, découvrit un entérocoque. LESNE F. et Coll. ont eu au cours d'un Still plusieurs hémocultures positives au streptocoque.

Tous ces cas sont difficiles à interpréter et la plupart semblent répondre à des Still compliqués d'endocardite bactérienne.

Dans notre cas, nous avons eu une seule hémoculture positive à l'entérocoque, alors que de très nombreuses hémocultures avaient été pratiquées. S'agit-il d'une bactériemie ? c'est possible, mais ce n'est pas prouvé; l'on peut cependant se poser le problème du rôle de cet entérocoque dans la genèse de la maladie. Faut-il y voir l'origine de la maladie de Still par un mécanisme semblable à celui invoqué dans le rhumatisme articulaire aigu ? Nous ne pouvons apporter aucune preuve à cette hypothèse; il faut ajouter pourtant que cet enfant a présenté une allergie à la pénicilline et à la streptomycine et que ces antibiotiques ont paru déclencher des poussées évolutives de la maladie.

Pour en terminer avec les examens biologiques :

citons l'hypercalcémie rencontrée par de nombreux auteurs

(la calcémie était normale dans le cas I, mais pratiquée avant l'apparition des signes articulaires).

Quel est donc le pronostic de cette maladie de Still ?

Il paraît très amélioré dans les dernières statistiques. Avant la corticothérapie, l'on avait signalé des rémissions après rougeole, scarlatine, diphtérie et ictère (Notre cas II est en rémission depuis la fin de son ictère), mais comme la maladie évolue par poussées, il ne faut pas porter de conclusions hâtives.

En I95I, SPODICK donnait les chiffres suivants :

20 % d'amélioration,

I9 % de mortalité.

EDSTROM rapportait que deux cas de Still qui avaient eu longtemps de la cortisone étaient en bon état.

Les dernières statistiques sont celles d'ANSELL et BYWATERS, I959, et de SCHLESINGER (I96I), mais elles englobent toutes les formes de rhumatisme inflammatoire infantile; nous ne pouvons donc les utiliser dans leur ensemble. Cependant, ces auteurs font état de formes viscérales de la maladie qui sont actuellement en rémission complète sans séquelles, et même de formes où les atteintes articulaires ne sont pas apparues.

La prudence est cependant de ne pas parler de guérison avant de nombreuses années (SCHLESINGER).

Il est intéressant de rappeler que cet auteur signale l'avantage d'un traitement précoce avant 6 mois d'évolution pour éviter au maximum les séquelles.

-:-:-:-:-

LE SYNDROME DE WISSLER-FANCONI PEUT ETRE CONSIDERE COMME UNE FORME PARTICULIERE DE LA MALADIE DE STILL

-:-

En 1943, WISSLER rapporte des cas qui lui paraissent remarquables par l'association de fièvre, d'arthralgies, d'exanthèmes polymorphes récidivants; ils les interprète comme une réaction hyperergique à une infection bactérienne, d'où le nom de Subsepsis hyperergica.

En 1946, FANCONI reprend cette description, fait de la maladie une maladie allergique et la dénomme Subsepsis allergica.

Ainsi est née ce que l'on a appelé la maladie de Wissler-Fanconi.

Rappelons-en rapidement les signes :

. fièvre irrégulière coupée de rémissions avec brusques reprises, tantôt ondulante tantôt récurrente, parfois hectique.

. endolorissement plus ou moins fugace des grosses articulations et de la colonne cervicale.

. exanthèmes pouvant prendre tous les aspects; les différents types alternent ou coexistent; ont été signalées des éruptions morbilliformes, urticariennes, papuleuses, noueuses, annulaires, nécrotiques et même un érythème marginé de Besnier.

. L'atteinte rénale est habituelle; hématurie, albuminurie; mais guérit sans séquelles.

. L'intégrité du foie, du coeur, de la rate, n'est pas constante, car WISSLER signale une pancardite découverte à l'autopsie de l'un de ses cas.

. Une hypertrophie ganglionnaire modérée est possible.

Le laboratoire donne les résultats suivants :

. Leucocytose avec polynucléose, éosinophilie inconstante,

. Hémoculture négative.

. V.S. très accélérée.

. Les antistreptolysines peuvent être augmentées (800 à 1600) (BERNHEIM).

. Le taux de fibrine est élevé (7 à 9 g).

. L'électrophorèse montre une augmentation des α 2 et des γ globulines.

L'évolution se fait par poussées pendant des mois à des années (2 ans dans un cas de FANCONI), soit vers la guérison, soit vers la polyarthrite chronique, soit encore vers la mort dans des cas particulièrement sévères.

Depuis la description de cette maladie, des cas en ont été publiés et les différents auteurs se sont interrogés sur sa classification et son étiologie.

FANCONI écrit à ce sujet : "La maladie consiste vraisemblablement en une dissémination bactérienne relativement minime non décelable par hémoculture qui provoque une réaction allergo-hyperergique". Il classe donc la Wissler-Fanconi entre le Bouillaud et le Still et souligne le rapprochement des maladies précédentes avec d'autres affections telles que la scarlatine, l'endocardite verruqueuse et la périartérite noueuse.

Pour BERNHEIM, il ne semble pas exister une différence absolue de nature entre ces maladies (STILL et R.A.A.) et le WISSLER, mais une différence de degré dans la réaction de l'organisme.

JAMBON pense que ces "trois affections peuvent toucher,

mais chacune avec une électivité particulière, les articulations, le coeur ou les téguments". Selon le tissu sur lequel prédomine la réaction allergique, l'on peut individualiser trois types purs :

- le Still qui touche les articulations,
- le Wissler qui atteint électivement la peau,
- et le Bouillaud qui donne essentiellement des localisations cardiaques.

Il signale qu'il peut exister cependant des types complexes où les signes sont disséminés à ces trois appareils.

Tous les auteurs qui veulent faire de la maladie de Wissler-Fanconi une maladie autonome insistent sur le rôle de l'allergie dans la genèse des troubles; mais l'accord n'est pas fait sur la nature exacte de l'allergène.

FANCONI, nous l'avons vu, parle d'allergie bactérienne.

BERNHEIM, tout en admettant qu'une allergie infectieuse est le plus souvent à la base, fait rentrer ce syndrome dans le cadre des rhumatismes allergiques de nature humorale.

GRISLAIN, se fondant sur une observation où la maladie est survenue après une deuxième injection vaccinale de rappel faite par erreur, pense que l'allergie du Wissler-Fanconi est purement humorale et non microbienne.

Pour CORCOS, la nature microbienne peut se soutenir car dans le cas qu'il rapporte, varicelle et angines ont eu un rôle déclenchant; cependant, l'allergie humorale peut coexister comme le prouverait le rôle de certains aliments et le début des poussées au moment des menstruations.

OELNITZ recherche lui aussi un foyer microbien, cause possible d'allergie et utilise des autovaccins streptococciques

et pneumococciques dans le traitement du Wissler-Fanconi.

Ce dernier avait d'ailleurs obtenu un succès à partir d'un autovaccin streptococcique provenant d'un foyer dentaire.

Bien que ces auteurs veuillent faire de la maladie de Wissler-Fanconi une entité clinique, la tendance actuelle est contre l'autonomie du syndrome de Wissler.

GRENET émet une opinion réservée sur cette maladie et voudrait en faire une forme grave de R.A.A. Il donne les arguments suivants en faveur de sa thèse :

- l'observation N° I de WISSLER est morte avec une pancardite vérifiée à l'autopsie;

- l'érythème marginal de Besnier est quasi pathognomonique du R.A.A. grave.

BERNHEIM, en 1959, émet la même opinion.

En fait, le Wissler-Fanconi peut être séparé du R.A.A. pour différentes raisons :

- échec du traitement salicylé,

- absence d'altération cardiaque ou tout au moins d'endocardite dans les cas authentiques de syndrome de Wissler,

- aucune séquelle valvulaire malgré des poussées répétées.

FONTAN et VERGER font aussi remarquer que "si l'érythème de Besnier n'est pas absolument l'apanage des formes graves de la maladie de Bouillaud il est rare de le voir survenir en dehors de toute atteinte cardiaque, et que ses poussées ne sont pas si fréquentes".

Il est beaucoup plus raisonnable de penser que le Wissler-Fanconi est un aspect particulier de la maladie de Still.

Déjà, FANCONI signalait la transformation possible en polyarthrite chronique et rappelait que de longs intervalles

peuvent exister entre les poussées faisant parler à tort de guérison.

J. MARIE et G. SEE font également remarquer que la comparaison entre les tableaux typiques des deux maladies ne fait ressortir qu'une seule différence : leur comportement au niveau des articulations; arthrite chronique avec déformation et ankylose dans un cas, sédation sans séquelle dans un autre. Ils concluent donc ainsi :

"L'on peut se demander si un tel cas ne peut pas être plutôt situé aux confins du groupe formé par la maladie de Still et le Rhumatisme chronique de l'enfance dont il partage le pronostic".

DENYS rapporte un cas où les manifestations articulaires s'aggravent si bien qu'à la longue le tableau devient celui d'un Still; il montre que rien ne peut différencier au début les cas qui vont évoluer vers une polyarthrite et ceux dont les poussées vont se succéder pendant plusieurs années (jusqu'à 7 ans) sans donner lieu à des atteintes articulaires fixées.

SPARTA, lui aussi, présente une observation de Wissler-Fanconi à évolution vers le Still; l'intérêt de cette observation est dans les examens histologiques qui l'accompagnent. SPARTA constate un processus oedémato-nécrotique du collagène avec prolifération des éléments histiocytaires.

L'on peut rapprocher cet examen histologique de la biopsie cutanée pratiquée par CAUSSADE dans un cas de Wissler-Fanconi, et qui mettait en évidence une nécrose fibrinoïde du conjonctif dermique superficiel sans infiltrat à polynucléaires.

SPARTA conclut sa publication en ces termes : "au moins au point de vue anatomo-pathologique, une conception unitaire des

deux syndromes paraît probable".

Il n'est pas sans intérêt de citer ces paroles de WISSLER lui-même à propos de l'autonomie du syndrome qu'il a décrit :

"J'ai trouvé cela en étudiant la polyarthrite chronique et ai été frappé de ce que quelques cas ont commencé par un syndrome tout à fait particulier, marqué par une fièvre intermittente, des exanthèmes fugaces et une leucocytose.

Ces cas évoluèrent vers une polyarthrite chronique présentant parfois les caractéristiques de la maladie de Still; j'ai vu également ce même syndrome sans évolutivité vers la P.C.E. Quelques cas ont guéri, deux ont succombé".

WISSLER ajoute encore "l'origine infectieuse est probable mais non démontrée; l'allergie joue certainement un rôle".

WISSLER est donc formel sur ce point : le syndrome peut être suivi soit de Still, soit de P.C.E., ou même, il peut rester isolé.

Il s'agit donc bien d'un <u>syndrome</u> et <u>non d'une maladie autonome</u> et l'<u>on peut en faire une forme clinique particulière de la maladie de Still.</u>

Une étiologie commune peut-elle être invoquée ?

Nous venons de voir le rôle considérable joué par l'allergie dans la genèse du Wissler-Fanconi et les discussions entre allergie microbienne et allergie humorale, sans qu'il soit possible de trancher dans l'état actuel des choses.

Dans le Still, la recherche d'une réaction allergique est très ancienne. Nous avons vu que LEICHTENTRITT, dès 1920, invoquait une allergie microbienne (ayant constaté du streptocoque dans le sang de malades atteints de maladie de Still).

Mais, depuis, et malgré tous les efforts qui ont été faits pour en retrouver, les observations sont bien rares qui peuvent affirmer une origine microbienne certaine.

Deux phases sont cependant envisagées dans le déroulement de la maladie : une phase éphémère de caractère très variable, pendant laquelle les anticorps prennent naissance; et une phase seconde où une "réaction peu commune" se développe.

Les cas que nous avons observés sont riches en facteurs étiologiques possibles :

Dans l'observation I : nous avons retrouvé un entérocoque dans le sang; l'enfant avait une allergie aux antibiotiques et a déclenché des poussées après leur administration; une varicelle a été aussi une cause déclenchante; il a présenté plusieurs épisodes de surinfection staphylococcique.

Dans l'observation II : poussée évolutive après une vaccination antivariolique et après une angine.

Dans l'observation III : antécédents d'otite et de rhinopharyngite à répétition, et poussée évolutive après une angine.

Nos observations ont posé encore des problèmes de classification.

Si l'observation N° I ne nous a jamais fait évoquer un Wissler-Fanconi, les observations II et III sont plus délicates à interpréter, car aucun des deux enfants n'a présenté d'atteinte articulaire fixe.

Cependant, dans l'observation II, il y a eu des adénopathies généralisées, une péricardite avec épanchement, une pleurésie, qui ne sont pas habituels dans le Wissler, et seraient plus en faveur d'une forme viscérale de Still,

et dans l'observation III, il y a eu également une pleurésie, une péricardite, des signes encéphalitiques, des douleurs diffuses qui nous auraient plutôt fait évoquer un R.A.A. malin ou une collagenose qu'un syndrome de Wissler-Fanconi.

Mais, pour nous, savoir que l'on peut considérer ce syndrome comme une forme particulière de Still a été d'un grand intérêt car cela nous a permis de classer nos trois observations dans le même groupe morbide, malgré l'absence de lésions articulaires typiques dans deux cas.

SCHLESINGER, d'ailleurs, classe également dans la maladie de Still des cas où il n'est pas apparu d'atteinte articulaire chronique.

-:-:-:-

UNITE DU RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DE L'ENFANCE (FORME INFANTILE DE LA P.C.E.)

-:-:-:-

En 1947, au Congrès des Pédiatres de langue française, M. LAMY, Melle JAMET et M. AUSSANNAIRE séparaient nettement deux formes de Rhumatisme chronique au cours de l'enfance :

- La maladie de Still d'une part,
- La polyarthrite chronique déformante et ankylosante d'autre part.

Ils insistaient dans leurs conclusions sur :

- l'atteinte périarticulaire avec intégrité des os et des cartilages, la fièvre, les adénopathies, la splénomégalie, l'anémie, qui étaient l'apanage de la maladie de Still.

La polyarthrite chronique déformante et ankylosante, disaient-ils "débute précocement et souvent dans le premier âge par une atteinte monoarticulaire. Plusieurs autres articulations ou même la plupart des jointures sont successivement touchées, le processus lésionnel aboutissant à des déformations importantes et habituellement à une ankylose osseuse. Il n'existe ni adénopathie, ni splénomégalie; la fièvre est absente ou n'est constatée que de façon épisodique; l'anémie n'existe qu'à la période terminale; les complications oculaires sont communes".

Cette classification était admise depuis 1947 par de nombreux pédiatres français.

BERNHEIM, en particulier, en 1951, oppose de nouveau ces deux entités cliniques; il fait cependant rentrer dans le Still des formes atypiques au cours desquelles il existe des lésions

osseuses et où les adénopathies sont apparues tardivement.

Cette conception n'était pourtant pas uniformément admise : au Congrès de 1947, des oppositions s'étaient élevées et ROHMER signalait "l'existence de cas "atypiques" dont la délimitation n'est pas toujours facile" et, plus loin, il répétait : "Les limites de la maladie de Still sont mouvantes et difficiles à tracer".

Dans les autres pays d'Europe et aux Etats-Unis, l'autonomie de la maladie de Still est contestée.

WISSLER considère qu'il s'agit simplement d'une forme spéciale de rhumatisme chronique.

Les auteurs anglais regroupent tous les rhumatismes inflammatoires de l'enfant, à forme chronique, sous le terme de "Still's disease".

Aux Etats-Unis, tous ces cas sont classés sous le terme de "Juvenile Rheumatoid arthritis".

Les Scandinaves réunissent également les différents aspects du rhumatisme chronique infantile.

En France, les derniers travaux parus sont aussi en faveur d'un regroupement nosologique.

HAYEM, dans sa thèse, parle d'"arthrite rhumatoïde" et explique les raisons de cette terminologie.

Il faut citer surtout le remarquable travail de J.FORESTIER (et ses Collaborateurs) sur le Rhumatisme Inflammatoire Chronique de l'enfant, auquel nous allons emprunter de nombreux passages.

Les arguments qui ontpermis cette unification ont été les suivants :

- Dans le rhumatisme ankylosant au début, la participation

de la synoviale et des parties molles périarticulaires est prépondérante. Ce stade précède toujours l'atteinte inflammatoire ostéocartilagineuse : or, dans la maladie de Still, l'atteinte périarticulaire qui paraît caractéristique est simplement un stade initial qui va se prolonger longtemps; nous avons vu que l'atteinte osseuse pouvait n'apparaître que 6 à 7 ans après le début de la maladie.

- L'intégrité ostéoarticulaire qui, pour les partisans de l'autonomie était un argument essentiel, n'est donc pas constatée, si les malades sont suivis pendant une assez longue période.

Rappelons donc quelles sont les altérations radiologiques constatées dans la maladie de Still et dans quelle proportion de cas elles sont rencontrées.

Pour SURY, 50 % des cas débutant comme des Still ont une fonction articulaire perturbée au bout de plusieurs années.

NORCROSS signale de même que I3 cas sur I6 ont des dégâts articulaires sévères (destruction ostéocartilagineuse et ankylose).

SAIRANEN trouve dans 4 cas sur 7 des destructions osseuses et cartilagineuses et des déformations articulaires. Il précise que les altérations radiologiques articulaires ne sont apparues que 5 ans au plus tôt après le début de la maladie; dans quelques cas, seule une ostéoporose a été constatée pendant 6 ans.

L'observation prolongée est donc nécessaire pour voir apparaître les signes articulaires.

SARROUY, présentant un cas semblable, concluait ainsi : "Nous ne savons plus où classer notre observation qui s'est présentée à nous une première fois sans aucune discordance clinique ni radiologique comme un Still typique et que nous retrouvons 6

mois après avec l'aspect clinique incontestable d'un Still et des déformations radiologiques d'un rhumatisme déformant. Aussi pensons-nous qu'il n'y a pas de cloison aussi rigide entre ces affections et qu'il existe des termes de passage de l'une à l'autre".

Des lésions articulaires ont d'ailleurs été constatées à l'autopsie de cas de maladie de Still : il s'agit d'"érosion de la surface cartilagineuse avec épaississement de la synoviale; cette synoviale épaissie pénètre dans les érosions et ceci principalement sur le pourtour du cartilage" (cas de STILL).

Mais des cas plus sévères ont été rapportés où il existait des résorptions cartilagineuses étendues et des destructions osseuses.

- Les tenants de l'autonomie du Still insistaient sur l'absence de position vicieuse et sur la réductibilité facile des positions antalgiques prises par l'enfant, tandis que la polyarthrite ankylosante se caractérisait par l'impossibilité de la réduction.

En fait, "dans le rhumatisme chronique tant de l'adulte que de l'enfant, les positions vicieuses liées d'abord aux réactions fonctionnelles des tissus mous périarticulaires et à la contracture musculaire sont réductibles. Beaucoup plus tard (quelquefois de nombreuses années) dans de nombreux cas, et non pas dans tous, les rétractions fibreuses de la capsule et des ligaments, les ankyloses fibrocartilagineuses ou osseuses, les déformations des épiphyses, font que les positions vicieuses sont irréductibles" (FORESTIER).

- L'on avait opposé aussi le début généralisé ou tout au moins polyarticulaire du Still au début volontiers monoarticulaire de la polyarthrite ankylosante. Or, des débuts par atteinte d'une

seule articulation ont été décrits dans le Still et vice et versa.

- Beaucoup de Polyarthrites chroniques de l'enfance ont des adénopathies en cours d'évolution, adénopathies qui peuvent siéger dans des territoires tout à fait distincts des atteintes articulaires.

- Il existe des formes à début aigu qui vont évoluer vers une polyarthrite ankylosante.

- L'on a constaté que des formes évoluant de façon chronique et présentant donc le tableau dit de Polyarthrite chronique ankylosante, présentent des poussées évolutives fébriles avec adénopathies et rash cutanés.

- Les complications oculaires (iridocyclite, cataracte) que l'on avait décrites dans les formes ankylosantes ont été rencontrées dans des formes à début aigu.

L'amylose peut également se rencontrer dans les deux cas.

Les complications cardiaques ne sont pas l'apanage des formes à début aigu. Si le caractère habituellement modéré de telles lésions dans les formes d'évolution insidieuse explique leur tolérance et leur difficulté de diagnostic clinique, les examens anatomiques (pratiqués sur des adultes) ont montré l'existence d'atteinte viscérale au cours d'un certain nombre de rhumatisme inflammatoire chronique.

Ces différentes notions nous permettent donc de parler de <u>l'unité du rhumatisme inflammatoire chronique de l'enfant.</u>

Il semble que l'on puisse pousser plus loin l'unification et que le rhumatisme inflammatoire chronique de l'enfant ne soit qu'une forme particulière dûe à l'âge de la polyarthrite chronique évolutive.

Il est évident que les différences paraissent d'autant plus marquées (entre les formes de l'adulte et celles de l'enfant) que le rhumatisme débute dans la première enfance; les réactions générales y sont plus intenses et les troubles du développement osseux plus marqués. Cependant, l'on a insisté récemment sur les réactions générales et les manifestations viscérales au cours des P.C.E. de l'adulte.

Les adénopathies font partir du tableau classique, de même d'ailleurs que la splénomégalie, sans que l'on doive parler de forme particulière (le syndrome de Chauffard et Ramon ne peut être considéré comme une entité).

Des manifestations cardiaques qui ne peuvent être expliquées par aucune autre étiologie sont retrouvées dans un certain nombre de cas de P.C.E. de l'adulte (COSTE, DESHAYES).

BAGGEMSTROSS et ROSENBERG trouvent en 1941 des lésions cardiaques à l'autopsie de plusieurs malades atteints de P.C.E.; des granulomes sont découverts à l'examen histologique du myocarde, granulomes identiques à ceux des nodules sous-cutanés des polyarthrites. Des péricardites sont rencontrées aussi, de manière plus fréquente que les lésions endocardiques ou valvulaires. DESHAYES signale 21 % de péricardite fibrineuse sur les 92 cas qu'il a colligés.

Tout ceci prouve bien l'existence chez l'adulte de signes viscéraux et généraux au cours des Polyarthrites chroniques, bien qu'ils soient habituellement moins fréquents et moins intenses que chez l'enfant.

<u>Ceci nous permet donc de parler d'une maladie commune survenant sur des terrains différents : "La Polyarthrite Chronique évolutive".</u>

-:-:-:-:-

P.C.E. ET ENDOCARDITES BACTERIENNES

Différents auteurs cherchant à réaliser une synthèse pathogénique des différentes formes d'endocardite bactérienne et des maladies rhumatismales avaient envisagé le schéma suivant :

- germe très virulent, anergie négative : endocardites aiguës,
- germe de virulence moyenne, réaction anergique : endocardite lente à hémoculture positive,
- germe de virulence moyenne, réaction du terrain plus accentuée : endocardite lente à hémoculture négative,
- germe peu virulent, réaction hyperergique : selon les circonstances et la distribution des lésions, affections rhumatismales aiguës ou subaiguës.

Cette conception n'est actuellement étayée par aucune certitude, bien que l'on ait pu expliquer le caractère négatif des hémocultures dans certaines formes d'endocardites par des phénomènes d'immunité : le taux plus élevé des anticorps dans ces formes entraînerait la disparition des germes circulants.

Un autre argument est fourni par l'action des corticoïdes dans ces "Osler" à hémoculture négative.

Si l'on a pu envisager un rapport pathogénique entre deux affections aussi différentes, voyons quels sont les problèmes qui se posent en pratique courante.

Le tableau clinique des formes graves de rhumatisme inflammatoire comporte des signes d'atteinte viscérale diffuse, qui font systématiquement rechercher une septicémie;

en particulier

. la température oscillante,

. la splénomégalie,

. les signes cutanés surtout s'ils sont nécrotiques ou purpuriques,

. l'atteinte rénale,

sont très suspects d'une dissémination bactérienne, d'autant plus qu'il peut s'y associer un souffle cardiaque.

WISSLER et FANCONI répètent d'ailleurs les hémocultures et signalent leur caractère négatif dans le syndrome qu'ils appellent subsepsis allergica, soulignant par là le tableau infectieux que présentent ces malades.

La leucocytose très élevée et l'anémie rencontrées dans de tels cas ne font que renforcer le doute.

Par contre, la péricardite n'est pas un signe d'endocardite bactérienne (un frottement péricardique ne peut s'entendre dans l'Osler qu'en cas d'urémie ou de rupture d'un anévrysme, dans le péricarde).

La survenue d'une péricardite peut donc faire éliminer le diagnostic d'endocardite bactérienne.

Dans les cas que nous avons présentés, des hémocultures ont été répétées à de multiples reprises.

Dans deux de nos observations, elles ont toujours été négatives. Dans la troisième, une des hémocultures a mis en évidence un entérocoque.

L'hémoculture positive est un argument majeur pour le diagnostic de l'endocardite lente; voyons cependant quelles en sont les limites.

Il existe tout d'abord des endocardites lentes authentiques à hémoculture négative. Ces endocardites se caractérisent par l'importance, le caractère diffus et l'évolution subaiguë des lésions viscérales d'une part, et la gravité de l'évolution d'autre part. Les signes biologiques, leucopénie, hypergammaglobulinémie, font discuter les relations qui existent entre de telles formes et le Lupus. Mais ceci est hors de notre propos.

Des hémocultures positives au streptocoque, nous l'avons déjà signalé, ont été décrites dans des maladies de Still, cliniquement certaines. Lorsque l'on revoit les observations qui ont été publiées, l'on peut les diviser en deux catégories :

- dans un premier groupe de cas (par exemple dans l'observation de LESNE et Coll.), il paraît s'agir d'une endocardite bactérienne survenue au décours d'une maladie de Still et ayant entraîné la mort. Pour les auteurs de cette présentation, "le début de la streptococcémie est difficile à placer, car une telle intrication apparaît entre le rhumatisme et les accidents endocarditiques, qu'on peut difficilement décider s'il s'agit d'une maladie de Still suivie ou compliquée d'une endocardite à streptocoque, ou d'une streptococcémie réalisant un syndrome de Still".

Un autre groupe de cas est constitué par des maladies de Still sans endocardite où l'on a découvert un streptocoque viridans par hémoculture (cas de REINHOLD et STOBER, de LEICHTENTRITT).

Cette constatation pose des problèmes diagnostiques et pathogéniques.

Sur le plan du diagnostic : comment considérer la présence du streptocoque ? S'agit-il d'une endocardite et faut-il la traiter comme telle ? Ou est-ce simplement une bactériémie transitoire ?

Sur le plan pratique, il faut considérer ces cas comme des endocardites d'Osler et les traiter en conséquence, car le risque est trop grand de laisser évoluer des lésions valvulaires et viscérales définitives.

Le problème pathogénique que posent de tels cas est passionnant, mais ne peut être résolu pour l'instant.

L'on serait en effet tenté de faire jouer au streptocoque un rôle dans le déclenchement de la polyarthrite, en s'appuyant sur des observations semblables; mais il faut bien remarquer leur très faible fréquence par rapport aux très nombreux cas de P.C.E. où l'on n'a jamais réussi à mettre en évidence un foyer microbien malgré toutes les recherches entreprises.

-:-:-:-:-

LES FORMES GRAVES DE P.C.E. ET LA MALADIE DE BOUILLAUD

-:-

Nos trois cas ont posé de difficiles problèmes de diagnostic : la maladie de Bouillaud a été évoquée à un moment ou à un autre de leur évolution; rappelons-en rapidement les circonstances :

Dans l'observation I : au cours de la première hospitalisation, l'on avait pensé à un R.A.A., mais cette hypothèse avait été rejetée car le souffle systolique que l'on percevait était très haut situé sous-claviculaire gauche, doux, sans irradiations; il n'y avait aucun allongement de P-R, ni aucun trouble du rythme; la fièvre oscillante était plutôt en faveur d'un état septicémique.

Après l'apparition d'une péricardite, le diagnostic de Bouillaud a été soulevé avec beaucoup d'insistance; cependant, l'association à des signes cutanés récidivants, à une température irrégulière, l'absence de myocardite surtout, rendaient ce R.A.A. bien particulier ! L'apparition des localisations articulaires du poignet et de la cheville nous a fait définitivement rejeter ce diagnostic.

Dans l'observation II, la maladie de Bouillaud était évoquée d'emblée, mais là encore l'on était frappé par son aspect atypique : absence d'endomyocardite, éruption urticarienne, pleuro-péricardite, relative résistance aux corticoïdes. Ce sont toutes ces anomalies qui nous ont fait rejeter ce diagnostic.

Dans l'observation III, l'absence d'endocardite dans ce tableau de R.A.A. malin était particulièrement troublante; la conduction auriculo-ventriculaire était, de plus, strictement normale.

La rechute pleuro-péricardique isolée était aussi tout à fait insolite.

Pour nous résumer : les trois enfants présentaient à première vue un tableau de R.A.A., mais l'examen plus approfondi montrait un certain nombre de particularités qui faisaient suspecter une erreur de diagnostic.

Rappelons donc brièvement les critères du diagnostic de la maladie de Bouillaud en soulignant "qu'il n'existe pas de test spécifique du R.A.A. et que le diagnostic de cette affection repose donc souvent sur des signes cliniques et paracliniques, non spécifiques, analogues à ceux que l'on observe au cours d'autres maladies" (FRIEDBERG).

Cependant, le tableau typique de la maladie ne laisse pas beaucoup de place pour le doute :

Apparition IO à I5 jours après une angine de polyarthrite aiguë fébrile; la fugacité et la variabilité de l'atteinte articulaire étant caractéristiques, de même que la pâleur et les sueurs profuses; nodules de Meynet ou érythèmes marginés et manifestations cardiaques complètent le tableau.

Il est utile d'insister sur deux éléments majeurs du diagnostic : les arthrites et les manifestations cardiaques.

"Il est fréquemment impossible de différencier les arthrites du R.A.A. des autres formes d'arthrite. C'est ainsi que l'association d'arthrites ou d'arthralgies, de fièvre, d'accélération de la V.S., conduit habituellement à affirmer le diagnostic de R.A.A. Cependant, les signes articulaires peuvent être dûs à une arthrite rhumatoïde, à une maladie de Still, à un lupus érythémateux,... ou à d'autres affections qui toutes s'accompagnent également de fièvre et d'accélération de la V.S." (FRIEDBERG).

L'atteinte cardiaque est l'élément le plus important pour le diagnostic et l'on insistera sur l'apparition ou la modification d'un souffle. Une défaillance cardiaque inexpliquée, un allongement de P-R (95 à 100 % des cas), une augmentation du volume du coeur, une péricardite.

Pourtant, plusieurs éventualités peuvent se produire :

Dans la mesure où une péricardite reste isolée, elle est exceptionnellement d'origine rhumatismale. Or, à elle seule, une péricardite peut réaliser une scène de grande insuffisance cardiaque (BERNHEIM).

L'atteinte myocardique isolée est, elle aussi, très rare, mais évocatrice de Bouillaud. Elle est caractérisée par des troubles du rythme, des douleurs précordiales, des signes d'asystolie ou un collapsus.

En fait, le rhumatisme cardiaque est essentillement une pancardite, et l'existence d'une endocardite est un élément également très important pour le diagnostic. "Le coeur sort rarement indemne de crises répétées" (JOLY et CARAMANIAN).

Les examens biologiques ne sont que des éléments non spécifiques, sans aucune valeur diagnostique : ils traduisent simplement une évolutivité de la maladie, à condition que le diagnostic de R.A.A. ait pu être porté sur la clinique. Par contre, l'absence de fièvre ou des examens biologiques normaux éliminent pratiquement le diagnostic en dehors bien entendu d'un traitement hormonal (FRIEDBERG).

Nous venons de voir que la cardite est un élément capital du diagnostic de maladie de Bouillaud.

Pendant longtemps, la distinction paraissait donc facile entre P.C.E. et R.A.A., car l'on ignorait l'existence de formes

sévères de polyarthrite chronique avec atteinte cardiaque.

Ces dernières années, l'on a mis l'accent sur les formes viscérales de la P.C.E. et le problème des relations entre le rhumatisme articulaire aigu et le rhumatisme inflammatoire s'est posé avec plus d'acuité.

Les auteurs anglo-saxons réunissent sous le terme de "Rheumatic fever" le Bouillaud et les poussées aiguës ou subaiguës de P.C.E.

Les auteurs français séparent deux maladies différentes, aux limites nettes : le R.A.A. étant caractérisé par la cardite, l'atteinte légère et fugace des articulations et donc des séquelles cardiaques sans séquelles articulaires. Le P.C.E. atteint essentiellement les articulations et il existe une ankylose.

Nous allons voir quels sont les arguments proposés par les tenants de l'unification et quelle est leur valeur.

Il existe d'abord des arguments cliniques :

Certains auteurs ont décrit des souffles valvulaires apparaissant chez des malades atteints de P.C.E.; d'autres ont constaté la succession immédiate des deux maladies.

En fait, quand on regarde les études statistiques faites sur ce sujet, l'on s'aperçoit que l'on ne rencontre que 4 à 5 % de souffle cardiaque au cours des P.C.E. Or, ce chiffre est très voisin de celui que l'on observe dans la population de contrôle (LAYANI).

ISEMEIN cite une statistique faite sur 222 cas de P.C.E.: or, sur ces 222 cas, I8 seulement ont présenté à la fois des signes de R.A.A. et de P.C.E. Ces I8 cas peuvent être divisés en trois groupes : le premier groupe compte 7 cas où une polyarthrite chronique évolutive est apparue chez d'authentiques rhumatisants; le

diagnostic de R.A.A. paraissait indiscutable. Il y avait eu une endocardite et dans I cas une chorée. La P.C.E. est apparue au cours d'une récidive de R.A.A., mais la crise était bâtarde et le salicylate non actif.

Le deuxième groupe comprend 7 cas qui sont beaucoup plus discutables car la P.C.E. s'est constituée au cours de crises qui en somme avaient l'aspect d'un rhumatisme inflammatoire à début aigu.

Les sujets du troisième groupe (3 cas) porteurs de P.C.E. ont présenté un tableau de R.A.A., deux cas ayant eu une atteinte cardiaque.

Enfin, il est un cas isolé qui a fait successivement trois poussées que l'on a intitulées P.C.E., puis R.A.A., puis P.C.E.

Au total, l'étude de cette statistique montre que les cas où il y'a eu de façon indiscutable intrication des deux maladies n'est guère que de 5 %. De plus, répétons-le; ces maladies ont un diagnostic essentiellement clinique.

Les examens histologiques groupaient un deuxième faisceau d'arguments.

BAGGENSTROM et ROSENBERG, en I94I, mettaient l'accent sur la fréquence des lésions cardiaques retrouvées à l'autopsie de sujets morts de P.C.E., lésions similaires à celles que l'on rencontrait dans le R.A.A. :

dégénérescence fibrinoïde et nodules d'Aschoff, en particulier.

En fait, les dernières publications sur ce sujet, si elles font état d'un nombre assez important de lésions histologiques du coeur dans la P.C.E., différencient de manière assez indiscutable

l'aspect anatomique du R.A.A. et celui de la P.C.E. (SOKOLOFF, CRUIKSHANK).

Les péricardites sont particulièrement fréquentes dans la P.C.E. (2I % des autopsies colligées par DESHAYES); les lésions valvulaires se rencontrent dans un certain nombre de cas; les lésions myocardiques sont peu habituelles et jamais isolées; et si macroscopiquement l'aspect était en faveur du R.A.A., des études histologiques fines sont contre cette hypothèse. Le granulome rhumatoïde rencontré dans la P.C.E. est caractérisé par :

une zone de nécrose centrale, entourée d'un tissu de granulations qui comprend deux zones : la zone moyenne a une disposition radiée; elle contient des polynucléaires, des lymphocytes et des cellules géantes; la zone périphérique est faite de fibroblastes qui vont se perdre dans les tissus voisins.

Il s'y associe des lésions vasculaires allant de l'infiltration périvasculaire à la dégénérescence de toute la paroi.

Dernier argument en faveur du rapprochement : l'existence d'un facteur étiopathogénique commun : la plupart des auteurs admettent aujourd'hui le rôle déclenchant du streptocoque hémolytique du groupe A au cours des R.A.A. Certains cas de P.C.E. à début aigu avec élévation du taux des antistreptolysines et surtout la découverte au cours de tels cas de streptocoque dans l'organisme, ont autorisé certains à tenter la synthèse de l'étiopathogénie du R.A.A. et de la P.C.E. :

Une infection streptococcique macroscopique ou microscopique serait à l'origine d'un allergène ; cet allergène donnerait naissance à des anticorps spécifiques. La persistance de foyers antigéniques entretiendrait l'allergie; la réceptivité variable de l'organisme

serait à l'origine soit d'une réponse allergique type maladie de Bouillaud, soit d'une polyarthrite chronique évolutive.

"La dégénérescence fibrinoïde commune aux deux maladies, si discutée qu'elle soit dans sa nature, témoigne dans les deux cas d'un état immunoallergique, ainsi que tendrait à le prouver par ailleurs l'influence heureuse de la corticothérapie dans les deux cas" (LAYANI).

En fait, une infection streptococcique est loin d'être prouvée dans la plupart des cas de P.C.E. et les antistreptolysines sont en général basses dans cette affection.

Nous croyons donc qu'il faut maintenir l'autonomie entre le R.A.A. et la P.C.E., et nous allons indiquer maintenant quelles sont les petites nuances cliniques ou biologiques qui peuvent faire pencher la balance vers une forme plutôt que vers une autre dans ces cas difficiles.

L'âge : Le R.A.A. apparaît avant 25 ans.
et après 5 ans.
Avant 5 ans, le R.A.A. est moins fréquent que la P.C.E.; il est tout à fait exceptionnel avant 2 ans.

Les signes articulaires sont les plus trompeurs : insistons cependant sur l'atteinte des articulations distales dans la P.C.E.
(bien entendu, l'apparition de signes radiologiques ou de déformations résoud tous les problèmes).

La cardite : Dans le R.A.A., atteinte endomyocardique isolée ou associée à une péricardite, allongement de P-R, troubles du rythme.

Dans la P.C.E. de l'enfant et les formes graves de l'adulte, la péricardite isolée est très évocatrice

De même que l'absence de séquelles cardiaques après la poussée.

Les lésions endocardiques ou myocardites de la P.C.E., si elles sont constatées anatomiquement dans un certain nombre de cas, sont essentiellement asymptomatiques (DESHAYES).

Les adénopathies généralisées sont rarement constatées dans le R.A.A., non plus qu'une splénomégalie.

La fièvre est plus oscillante, plus irrégulière dans la P.C.E. que dans le R.A.A.(Mc MINN).

Les exanthèmes sont plus polymorphes dans la P.C.E.

Il existe un taux de plaquettes élevé dans la P.C.E. (ROUX) Elles ne dépassent jamais 400.000 dans le R.A.A.

L'hyper β globulinémie est très exceptionnelle dans le R.A.A.; elle peut se voir dans la P.C.E.; l'augmentation des γ globulines est plus tardive dans la P.C.E.

Les antistreptolysines sont élevées dans le R.A.A.; ne sont anormales de façon durable qu'une fois sur 100 dans la P.C.E.

Le Waaler-Rose est positif dans la P.C.E., négatif dans le R.A.A., mais nous avons vu que ce test est souvent négatif chez les jeunes enfants.

Le test thérapeutique qui avait une certaine valeur avant les corticoïdes est actuellement sans portée; en effet, devant ces formes graves, l'on institue aussitôt une corticothérapie, bien souvent sans avoir porté le diagnostic exact, et l'efficacité de cette thérapeutique dans les deux cas ne permet aucune distinction.

Autrefois, l'on pouvait se baser sur l'efficacité du salicylate dans le R.A.A., l'efficacité de la chrysothérapie dans la P.C.E.

L'on peut donc conclure que "la maladie de Bouillaud conserve

au sein des rhumatismes inflammatoires de l'enfance son indiscutable autonomie" (HAYEM), mais que l'on est quelquefois dans l'impossibilité de porter un diagnostic exact au début de la maladie.

L'évolution seule tranchera en faisant apparaître soit des signes de P.C.E., soit des signes de lupoérythémato-viscérites.

Il est en effet indiscutable que des malades étiquetés P.C.E. eu R.A.A. peuvent présenter ultérieurement des signes de lupus érythémateux disséminé, et cette constatation va nous amener à envisager maintenant les rapports qui existent entre la P.C.E. et cette dernière affection.

-:-:-:-:-:-

P.C.E. ET LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE

Les formes articulaires des lupoviscérites malignes sont très fréquentes :

76 % des cas de TESSAR,

85 % des cas de TUMULTY,

90 % des cas de DUBOIS.

IO cas sur II dans les formes de l'enfant (ZETTERSTRÖM)

Parmi ces manifestations articulaires du lupus, les plus fréquentes sont représentées par des arthralgies simples et des polyarthrites aiguës migratrices; dans IO à 30 % des cas environ, le L.E.D. prend le masque d'une polyarthrite chronique évolutive.

Différents problèmes vont donc se poser :

- La maladie de Bouillaud peut être évoquée car des points communs existent entre les deux affections; à la période de début le diagnostic est très difficile et "dans la plupart des observations les malades ont été considérés comme des rhumatisants" (SIGUIER). Cliniquement, il existe cependant quelques différences. Ces différences ne portent ni sur les signes cardiaques, ni sur les atteintes articulaires (une péricardite isolée serait, là encore plus fréquente dans le lupus que dans le R.A.A.).

Un argument peut être tiré de l'inefficacité du salicylate dans le lupus sur la fièvre et les atteintes articulaires; mais actuellement cette thérapeutique est rarement entreprise dans de tels cas.

Dans le R.A.A., la fièvre est parallèle aux poussées évolutives; elle est anarchique dans le L.E.D. Les signes cutanés ne sont pas semblables. Les signes biologiques sont très différents. Surtout,

l'on n'a pratiquement jamais trouvé dans le R.A.A. ni cellules de Haargraves, ni anticorps antinoyaux.

Les aspects histologiques sont dissemblables : le nodule d'Aschoff reste l'élément caractéristique du R.A.A. et l'on n'en a jamais mis en évidence dans le lupus (LIBMAN SACK, BAEHR, KLEMPERER, SCHIFRIN).

Au total, si R.A.A. et lupus peuvent poser des problèmes de diagnostic clinique, au début de leur évolution, l'on peut toujours avec un certain recul et grâce à l'aide des examens biologiques différencier les deux affections (bien que des travaux expérimentaux récents mettent l'accent sur leur parenté pathogénique et histo-pathologique).

Il n'en est pas de même quand on considère les rapports qui existent entre les formes sévères de P.C.E. d'une part et le lupus érythémateux disséminé d'autre part.

Les formes particulières à l'enfant, comme le Still et le Wissler-Fanconi, sont à envisager en premier lieu.

A ce sujet, COSTE et PIGUET écrivent : "L'opinion médicale commence à prendre conscience de la nécessité de réenvisager le problème du syndrome de Still dans ses rapports avec les collagénoses et particulièrement avec le L.E.D.". Ils assimilent également le Wissler-Fanconi à une collagénose et demandent la recherche systématique de cellules L.E. dans de tels cas.

Avant de poursuivre la discussion, il nous paraît intéressant de reprendre, rapidement, les signes de lupoérythématoviscérite tels qu'ils se présentent chez l'enfant. Nous emprunterons ces données au travail de ZETTERSTRÖM et BERGLUND sur II cas de Lupus infantil..

Leur série comportait 6 filles et 5 garçons. L'âge du plus

jeune était de 5 ans.

Le début était bâtard : fatigue, fièvre, douleur. La V.S. était accélérée dès cette période.

Les signes cutanés sont très variables : éruption polymorphe, qui peut siéger non pas au visage, mais aux avant-bras, coudes et chevilles. Une éruption typique, en aile de papillon, est cependant notée dans plusieurs cas.

Les signes articulaires ont été notés dans IO cas sur II, mais dans 7 cas sur II, ils ont été le premier signe de la maladie. Dans un cas, il existe une déformation permanente comme dans la maladie de Still.

Les douleurs abdominales et musculaires sont fréquentes.

Les atteintes muqueuses peuvent être des ulcérations ou simplement une rougeur avec sècheresse.

Sur II cas, il y a dans 6 cas une péricardite, un épanchement pleural a été constaté 6 fois et une ascite dans 3 cas.

Ces atteintes séreuses ont disparu au cours des rémissions, sauf dans un cas où l'enfant présentait un syndrome néphrotique.

Dans IO cas, des signes cardiaques variables ont été constatés :

souffle systolique, non spécifique,

augmentation de l'ombre cardiaque sur la radiographie,

arythmie,

dans un seul cas, une insuffisance aortique a été notée.

Le poumon a été atteint dans 2 cas.

l'un des enfants présentait un aspect radiologique évoquant un complexe primaire;

dans un autre cas, le tableau était celui d'une hypertension pulmonaire primitive.

L'atteinte rénale est de mauvais pronostic, car deux des cas de mort sont dus à une atteinte rénale.

Les troubles digestifs peuvent être banaux (diarrhée), mais les auteurs signalent des ulcérations digestives, en particulier au niveau du colon. Une hépatomégalie a été signalée 6 fois. Une splénomégalie existait dans 4 cas et des adénopathies dans 2 cas.

Des signes neurologiques ont été relevés dans 5 cas (un enfant est mort d'un état de mal convulsif).

Trois enfants ont présenté des lésions du fond d'oeil caractéristiques.

L'anémie est presque constante; il peut exister du purpura et des hémorragies (nasales, intestinales ou rénales).

Il est intéressant de signaler aussi le résultat des examens biologiques : la leucopénie n'était rencontrée que dans 6 cas (et une leucocytose voisine de I6.000 était remarquée, chez les enfants qui présentaient des ulcérations coliques). Une thrombopénie existait dans 2 cas, et surtout les cellules L.E. n'étaient retrouvées que dans 5 cas sur II; dans les cas où cette recherche a été positive, les cellules L.E. ont été treuvées avant la corticothérapie. Faut-il incriminer, dans les autres cas, une action des corticoïdes ou faut-il simplement voir dans ce fait la rareté des réactions positives chez le jeune enfant ? Il existait toujours une hypergammaglobulinémie avec baisse légère de l'albumine; dans un seul cas, il existait un B.W. faussement positif; les antistreptolysines étaient strictement normales. Par contre, COOK C.D. signale 3I fois sur 32 cas une recherche positive de cellules L.E. dans l'étude qu'il a publiée récemment sur 37 cas de lupus chez l'enfant.

Ce tableau étant brossé, l'on peut voir les signes qui existent à la fois dans les formes sévères de P.C.E. et dans le L.E.D.

L'atteinte grave de l'état général, la fièvre, l'amaigrissement, sont communs aux deux, de même que la splénomégalie, les adénopathies et l'anémie.

Les manifestations cutanées sont parfois caractéristiques mais elles peuvent prendre tous les types, aussi bien dans le lupus que dans le Still. Elles sont cependant plus stables dans le lupus, moins parallèles à la courbe thermique surtout. Les rash cutanés survenant à l'acmé de la température sont très en faveur du Still; l'apparition ou la recrudescence après une exposition au soleil très en faveur du lupus (COOK C.D., OGRYZLO).

Les polyarthrites du Still sont caractérisées par la longue conservation de l'intégrité ostéoarticulaire et l'intensité des lésions de périarthrite fibreuse. Ces particularités sont précisément celles que SLOCUMB signalait, comme très évocatrices du L.E.D. dans les polyarthrites subaiguës ou chroniques.

La péricardite et les autres atteintes séreuses existent également dans les deux cas.

L'évolution par poussées et les rémissions plus ou moins longues se voient aussi bien au cours d'un lupus que d'un Still.

Puisqu'il existe cliniquement tant de points communs, les signes biologiques permettent-ils une différenciation certaine ?

Nous venons de voir que dans le lupus de l'enfant les cellules L.E. n'ont été retrouvées que 5 fois sur II; la leucopénie n'existait que 6 fois sur II cas. Bien plus, Le BAUDOUR signale que "la recherche systématique de lupus érythémateux disséminé lui a

permis de mettre en évidence dans le sang de deux de ses petites polyarthrites les plus typiques des cellules de Haargraves de manière indiscutable et répétée. Or, ces malades n'avaient ni signes cutanés, ni signes rénaux, de lupus".

HOLBOROW, étudiant le facteur antinoyau, trouve des résultats positifs dans 3 cas sur I5 de maladie de Still.

Rappelons que dans un de nos cas, la recherche de ce facteur sérique antinoyau a été légèrement positive, et douteuse dans un autre.

Rappelons également que dans nos 3 cas, nous avons recherché avec insistance les cellules de Haargraves, car tout pouvait faire penser à un lupus. Or, ces recherches ont été négatives et les examens immunologiques ont été trop incertains pour nous permettre de conclure.

La difficulté est donc grande dans les cas de l'enfant; chez l'adulte, la complexité paraît aussi notable.

Avant d'envisager la cellule de Haargraves et sa spécificité, il est donc bon d'aborder les formes propres à l'adulte.

Sur 488 cas de "Rheumatoïd arthritis" étudiés par KIEVITS, il trouve : 8I fois des cellules de Haargraves, soit dans I6 % des cas.

Dans le Service du Professeur COSTE à Cochin, la proportion de P.C.E. communes qui ont des cellules L.E. est de 2,2 %.

Les caractères particuliers qui pourraient faire penser à un lupus devant un P.C.E. sont les suivants (PIGUET) :

. la polyarthrite est plus migratrice.

. il existe plus souvent des signes cardiaques tant électriques que cliniques.

. il n'y a pas de destruction articulaire et pendant les rémissions la fonction articulaire revient à la normale.

. il existe des phases évolutives aiguës ou subaiguës, mais entre ces phases la guérison paraît complète.

. Les manifestations pleuro-pulmonaires à rechutes sont plus fréquentes.

. Les douleurs musculaires sont souvent intenses.

. Les troubles psychiques sont aussi très évocateurs, car ils se voient dans I/4 des cas.

. Une atteinte rénale et des lésions caractéristiques du fond d'oeil (corps "cytoids" retiniens) doivent toujours être recherchées.

Toutes les formes graves de P.C.E. avec altération de l'état général, fièvre, amaigrissement, asthénie, adénopathies, splénomégalie, doivent faire rechercher les cellules L.E. Il faut aussi surveiller l'apparition de trois groupes de signes : des signes cutanés, avec leur localisation classique, un vespertiligo, une alopécie pseudopeladique ou diffuse, des lésions muqueuses.

La vitesse de sédimentation serait un peu plus accélérée dans le lupus que dans les formes graves de P.C.E.

En fait, ce signe ne permet pas de trancher.

Une anémie importante se voit plus dans le L.E.D. que dans le P.C.E. Une anémie hémolytique aiguë peut être le signe initial d'un lupus (COOK).

Une leucopénie se rencontre dans 30 % des lupus; il faudra la différencier de la leucopénie d'un syndrome de Felty.

Une diminution du nombre des plaquettes est très évoca-

trice de L.E.D. Nous avons vu que le chiffre des plaquettes était élevé dans la P.C.E.

Il existe dans les urines une excrétion d'acides aminés particulière.

Les fausses sérologies positives sont en faveur du L.E.D. (Le Nelson est négatif).

L'existence d'une hypergammaglobulinémie et d'une augmentation des α 2 globulines n'est pas un élément caractéristique.

La réaction de Waaler-Rose peut être positive dans 20 à 30 % des L.E.D.

Le complément sérique est élevé dans la P.C.E. ; il est diminué dans le L.E.D.

Le facteur antinoyau est retrouvé presque constamment dans le L.E.D., plus rarement dans la P.C.E. (8 fois sur 44 cas) (HOLBOROW)

La présence de cellules de Haargraves et la positivité des phénomènes d'Haserick sont capitales.

Des doutes se sont cependant élevés récemment sur la spécificité de la cellule de Haargraves.

"Pour la plupart des auteurs, la découverte de la cellule du lupus érythémateux est positive dans un nombre très élevé de cas, mais il est incontestable qu'elle peut se montrer négative dans des lupus érythémateux aigus de diagnostic par ailleurs évident" (SIGUIER). La cellule de Haargraves est donc découverte dans environ 80 % des lupus aigus (82 % pour HARVEY).

Peut-on du même coup affirmer sa spécificité ? SIGUIER concluait en 1957 : "la valeur de la cellule de Haargraves pour le diagnostic de L.E.D. est fondamentale en raison du caractère exceptionnel ou discutable de sa présence en dehors du lupus érythémateux aigu,

de son absence dans le groupe des autres collagénoses en dehors des cas d'association de ces divers types morbides entre eux".

Pourtant, depuis 1957, deux faits nouveaux sont survenus :

- d'une part, la présence de cellules de Haargraves dans un grand nombre de P.C.E. banales,

- d'autre part, la possibilité de découvrir la cellule L.E. en dehors du lupus.

La cellule de Haargraves a été mise en évidence dans un pourcentage élevé de cas de P.C.E. typiques sans aucun signe d'atteinte viscérale.

Les statistiques des auteurs américains sont très troublantes :

M. COY, 25 % de P.C.E. ayant des cellules L.E.;

HOLBOROW, 25 % ; KIEVITS, 16,6 % ; GOSLING, 17 % ;

FRIEDMAN, 27 %, etc...

Les auteurs français trouvent des chiffres moindres; cependant, il est à peu près certain que 15 % environ des polyarthrites chorniques évolutives ont des cellules de Haargraves.

L'apparition de cellules de Haargraves peut d'ailleurs être déclenchée par un traitement de sels d'or ou par l'arrêt de la corticothérapie; dans ces cas là, l'apparition des cellules L.E. correspond à une modification du tableau clinique qui devient celui d'un lupus typique.

Il est important de souligner que le pronostic des P.C.E. ayant des cellules de Haargraves n'est pas forcément mauvais et qu'il n'y a aucune différence statistique valable entre la durée d'évolution des P.C.E. banales et celle des P.C.E. avec cellules L.E. (PIGUET).

De plus, la cellule de Haargraves a été découverte dans certaines maladies par autoimmunisation ou par hypersensibilisation. L'exemple le plus typique est celui du Lupus hydralazinique : au cours de traitements prolongés par l'apressoline, l'on voit apparaître de la fièvre, des douleurs articulaires et des cellules de Haargraves; celles-ci disparaissent de même que tous les symptômes si l'on arrête l'apressoline; la reprise du traitement entraîne la réapparition immédiate des cellules L.E.

Interprétant ce phénomène, SIGUIER et ses Collaborateurs concluent :

"Dans la maladie spontanée, la formation d'autoanticorps suit un véritable cercle vicieux; les protéines dénaturées qui résultent de leur action se comportent comme de nouveaux antigènes et la maladie est autoentretenue.

Dans la maladie provoquée, au contraire, le caractère réversible du conflit, grâce à la suppression de l'apport exogène responsable, permet l'extinction de la flambée mésenchymateuse, en l'absence de lésions viscérales irrémédiables".

A cause de ces deux faits nouveaux, "il semble bien désormais impossible de maintenir pour les cellules L.E. l'appartenance exclusive au lupus (SIGUIER).

Au contraire, PIGUET, DESHAYES, veulent conserver à la cellule de Haargraves sa spécificité et insistent sur la rigueur avec laquelle sa recherche doit être menée.

Nous voyons donc la difficulté de la classification exacte de ces cas de polyarthrite grave; ceci explique qu'il existe certaines divergences entre les auteurs.

Pour PIGUET, "il s'agit d'un cadre mal défini qui paraît se composer de toutes les collagénoses avec P.C.E. dont le diagnostic n'a pu être précisé, car on y retrouve tous les signes de gravité : atteinte pleuro-pulmonaire, hépatosplénomégalie, atteinte rénale. Peut-on être frappé que dans bon nombre de cas les auteurs américains y aient retrouvé des cellules de Haargraves? "

SIGUIER admet, au contraire, l'existence de polyarthrites sévères qui doivent être séparées du lupus; les examens histologiques sont d'ailleurs en faveur de cette division.

DESHAYES sépare, lui aussi, nettement les P.C.E. malignes qui ne sont que des formes particulières de L.E.D. et qui ont des cellules de Haargraves, et les P.C.E. graves.

Il fait rentrer dans ce dernier groupe les P.C.E. qui présentent :

- des épanchements pleuraux ou péricardiques,
- des foyers pulmonaires,
- des atteintes valvulaires,
- une albuminurie,
- une multinévrite, etc...

et au cours desquelles l'on ne retrouve pas de cellules L.E., le test de Haserick étant lui aussi négatif.

Et il conclut :

"Le terme de Polyarthrite grave conviendrait à ces polyarthrites atypiques, inclassables au moins temporairement, et ce cadre nosologique artificiel aurait pour mérite de maintenir la classification jusque-là adoptée, conservant à la Polyarthrite chronique évolutive, au lupus érythémateux et à la Périartérite noueuse, leurs limites".

C'est dans cet esprit que nous avons classé nos cas.

En l'absence de cellules de Haargraves ou d'aspects histologiques caractéristiques, nous n'avons pas voulu les intégrer ni dans le lupus érythémateux disséminé, ni dans la Périartérite noueuse, et nous avons préféré rester dans un cadre d'attente.

D'ailleurs, si l'on regarde la dernière publication de SCHLESINGER, l'on voit également l'importance qu'il attache à la présence ou à l'absence de tels signes pour la "sélection" de ses cas.

-:-:-:-:-

P.C.E. ET PERIARTERITE NOUEUSE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous venons de parler de Périartérite Noueuse. Ce diagnostic a été aussi évoqué dans nos cas et des biopsies musculaires ont été pratiquées qui se sont d'ailleurs révélées normales.

Il faut donc revoir rapidement les faits qui peuvent faire discuter une périartérite noueuse devant une P.C.E. grave et les signes qui permettent de les séparer.

Les manifestations articulaires de la périartérite noueuse sont mal connues. Des arthralgies existent cependant dans près de la moitié des cas; LOGUE et MULLINS signalent dans leur statistique 34 % d'atteinte articulaire; ces atteintes peuvent être le premier signe de la maladie (I4 % des cas de BOYD). Il s'agit soit d'arthralgies, soit de polyarthrites subaiguës ou chronique, soit même d'un tableau typique de Polyarthrite chronique évolutive.

L'on connait le polymorphisme de la périartérite noueuse et son aspect déconcertant : tous les tableaux peuvent se voir depuis les péricardites à rechutes jusqu'à la fièvre inexpliquée avec cachexie. L'évolution peut se faire par poussées successives. Quand on songe que l'apparition des signes articulaires typiques peut ne se produire que plusieurs années après le début, dans le rhumatisme inflammatoire, et que la périartérite noueuse peut prendre le masque d'une P.C.E. des plus typiques, l'on voit les difficultés qui s'opposent à un diagnostic exact.

Certains signes sont pourtant plus évocateurs de Périartérite.

L'atteinte rénale est importante et presque constante dans la périartérite; elle est rare dans la P.C.E.

Les signes neurologiques à type de multinévrites successives évoquent d'emblée le diagnostic de maladie de Kusmaull.

Les nouures cutanées ou profondes, le purpura nécrotique, les crises abdominales douloureuses, répétées, pseudo-chirurgicales, devront faire pratiquer un examen biopsique.

Les signes d'ischiémies, myocardiques, viscérales ou périphériques seront aussi très suspects, de même qu'une insuffisance myocardique inexpliquée avec altérations grossières de l'électro-cardiogramme.

En dehors d'une éosinophilie importante, les examens biologiques ne peuvent apporter aucun argument (cette éosinophilie existe dans 25 % des cas) (PASSELOCCQ).

Le seul élément de certitude ne peut être apporté que par la biopsie : biopsie qui portera :

soit sur une nouure cutanée (ou profonde)

soit sur un fragment musculaire (du mollet ou du deltoïde).

L'analyse des lésions de périartérite noueuse les montre évoluant en 3 stades :

- le stade initial est caractérisé par une exsudation interstitielle dans l'adventice,
- au stade intermédiaire, la nécrose fibrinoïde apparaît noyant les éléments de la média;
- puis, peu à peu, se constitue une fibrose cicatricielle.

"La périartérite nodulaire devient donc rapidement une panartérite".

Le siège de ces lésions est aussi caractéristique : elles prédominent sur les artères de type musculaire, sont segmentaires et diffusent à des territoires artériels multiples.

Le problème paraît donc résolu de façon simple avec l'aide de l'histologiste.

Il n'en est rien, car, d'une part, la biopsie musculaire n'est pas toujours évocatrice, et, d'autre part, sont apparues récemment en plus grand nombre des formes particulières de polyarthrite chronique évolutrice avec lésions artéritiques.

A propos du diagnostic histologique, SIGUIER a pu écrire :

"En réalité, il serait naïf de penser, comme on l'écrit trop souvent, que la biopsie apporte toujours aisément cette preuve, et il existe à cet égard une dissociation frappante entre la richesse des renseignements fournis par l'autopsie et les désillusions qu'enregistrent fréquemment les prélèvements pratiqués in vivo".

Et encore : "Des biopsies réitérées sont souvent nécessaires et l'on répète trop fréquemment à leur propos qu'elles doivent entraîner la conviction, ce qui est faux".

Plus troublants sont encore les aspects cliniques particuliers avec multinévrites et nécrose cutanée, que peuvent réaliser certaines P.C.E. DESHAYES et DEMAISON ont attiré récemment l'attention sur de tels cas. Ces formes multinévritiques de P.C.E. sont décrites depuis de nombreuses années, mais leur fréquence a cru de manière importante depuis la corticothérapie. Ces formes prédominent chez l'homme; elles réalisent des tableaux de fausses polynévrites, car il s'agit de multinévrites successives avec association de troubles sensitifs constants et de paralysie.

Ces multinévrites s'accompagnent souvent d'une atteinte rénale, d'épanchement pleural, de signes cutanés et de péricardite. Tous ces signes survenant chez des malades porteurs de polyarthrite chronique évolutive typique.

Les signes cutanés qui peuvent être isolés ou associés aux manifestations neurologiques sont faits d'ulcérations cutanées torpides, d'ischiémie et de gangrène localisées, et même de nodules.

Un tel tableau est d'un diagnostic bien difficile avec la périartérite noueuse sur le plan clinique, et nous allons le voir sur le plan histologique.

SINCLAIR et SOKOLOFF avaient attiré l'attention sur les lésions artéritiques de la P.C.E. : ces lésions existent dans IO % environ des cas. Ces auteurs découvrant des lésions vasculaires dans des synovites à des stades précoces et dans des formations granulomateuses jeunes, pensent que cette découverte est un argument solide en faveur de l'origine vasculaire des lésions de la P.C.E.

Cette artériolite atteint surtout les artères de moyen calibre. Il s'agit d'infiltrat périadventiciel à mononucléaires sans destruction pariétale, sans thromboses et sans anévrysmes; il peut exister dans certains cas une dégénérescence de toute la paroi.

La distribution de l'artérite est très variable d'un cas à un autre; elle est habituellement segmentaire, mais dans les P.C.E. graves, l'angéite est sévère, profonde, diffuse.

"Il est intéressant de remarquer que ces syndromes de vascularite avec nodules sous-cutanés, neuropathies et ulcérations cutanées, ne semblent s'observer que chez des malades ayant une réaction d'agglutination positive à un titre très élevé; il est possible que l'atteinte vasculaire soit liée à l'action des complexes antigènes anticorps sur les parois artérielles".

Il est pourtant impossible de savoir comment le facteur anti-rhumatismal, qui peut être assimilé à une gammaglobuline (β 2 macroglobuline), devient antigénique.

Il faut bien remarquer aussi que c'est le plus souvent à l'arrêt des corticoïdes que l'artérite rhumatismale prend son caractère aigu et donne lieu à des manifestations cliniques graves (KLEMPER, 4 cas sur I4 cas traités; CRUICKSHANK, 7 cas sur IO cas traités; SOKOLOFF, 6 cas sur 8 cas traités).

"L'artérite rhumatoïde, lésion élémentaire, en prenant un caractère extensif sur le plan anatomique, s'apparente aux aspects réalisés dans la périartérite noueuse et entraîne souvent la mort. Mais cette aggravation d'une lésion artérielle pré-existante n'autorise pas pour autant l'identification à la Périartérite noueuse" (DESHAYES).

Toutes ces notions récentes montrent bien la complexité du problème; suivant leurs tendances, les uns séparent nettement les différents syndromes, les autres veulent les réunir en tenant compte :

- soit d'un même mécanisme physio-pathologique non encore éclairci,
- soit d'une même lésion anatomique,
- soit d'un même signe biologique.

Il faut pour l'instant, nous l'avons vu, conserver à ces différentes maladies leur autonomie en attendant que la découverte de leur étiologie vienne nous éclairer définitivement.

Avant de quitter ce chapitre des maladies du collagène, il faut signaler que le diagnostic de Dermatomyosite ne se pose guère avec les formes sévères de P.C.E. mais que des associations peuvent exister (SCHLESINGER en signale 3 cas). Il existe également des associations de sclérodermie et de P.C.E.

-:-:-:-:-

Nous signalions, en commençant, que le pronostic des différentes affections soulevées n'était pas identique et qu'il importait donc de préciser au maximum le diagnostic.

La conduite thérapeutique est pourtant la même dans tous les cas (dans l'état actuel de nos connaissances bien entendu).

Fait paradoxal, cette thérapeutique employée tôt peut masquer le diagnostic en entraînant une rémission prolongée (nous n'osons pas dire une guérison) avant l'apparition des signes typiques de la maladie.

La corticothérapie est donc formellement indiquée dans ces syndromes. Elle doit être associée à des antibiotiques. Elle doit être commencée tôt; elle doit souvent être prolongée longtemps.

Il nous paraît intéressant de revenir, en terminant, sur la maladie dont nous sommes partis et de donner les résultats de la corticothérapie dans "la maladie de Still", d'après les travaux de SCHLESINGER et ceux d'ANSELL et BYWATERS.

Depuis la corticothérapie, la mortalité a diminué de façon considérable : 4 % au lieu de 24 % (statistique de CALVER en 1935).

De plus, si le traitement a été commencé tôt (avant 6 mois d'évolution), le nombre des rémissions sans séquelles est très grand. Sur 63 enfants traités par les stéroïdes, 38 sont actuellement en rémission. Or, sur ces 38 enfants en rémission, il y en a 18 qui ont été traités avant 6 mois d'évolution; parmi ces derniers, deux seulement présentent des séquelles modérées.

Les formes graves avec atteinte cutanée et viscérale sont particulièrement sensibles à la thérapeutique.

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Les trois observations cliniques rapportées ont en commun les caractères suivants :

Evolution par poussées successives d'une maladie sévère comportant :

une fièvre oscillante,

une atteinte de l'état général

des douleurs articulaires avec ou sans gonflement,

des exanthèmes récidivants de différents types survenant surtout à l'acmé des poussées fébriles,

des micropolyadénopathies,

une péricardite, élément caractéristique du tableau clinique, récidivante dans deux cas, ne s'accompagnant ni d'atteinte valvulaire, ni de troubles de la conduction myocardique.

Dans deux cas, l'on a constaté, en plus, un épanchement pleural et une hématurie microscopique.

Les signes biologiques étaient également superposables :

anémie légère,

polynucléose massive,

élévation du taux de fibrine, des α 2 et γ globulines

et, bien entendu, de la V.S.

Si l'on a pu, devant un tel tableau, soulever successivement l'hypothèse de maladies aussi différentes que :

l'endocardite bactérienne,

le R.A.A.

la périartérite noueuse,

le lupus érythémateux disséminé,

pour conclure à un Rhumatisme chronique inflammatoire de l'enfant, dans sa forme clinique connue sous le nom de maladie de Still, c'est qu'il existe, en dehors des formes indiscutables de chaque cas, des formes de passage qu'il est utile de connaître.

Nous ne songeons pas, bien entendu, à rassembler toutes ces maladies sous la même étiquette étiologique, bien qu'un mécanisme physio-pathologique commun soit actuellement envisagé.

En l'absence d'étiologie connue, toute tentative de classification est illusoire et la recherche de signes pathognomoniques très délicate .

Dans les cas difficiles, l'observation prolongée permet souvent de constater l'apparition des signes caractéristiques de telle ou telle affection.

Cependant, la corticothérapie paraît être capable de ralentir ou de stopper l'évolution, rendant ainsi le problème insoluble.

Sur les trois cas étudiés ici, la preuve étiologique certaine n'a pu être faite que dans un seul cas, par l'apparition, au bout d'un an et demi d'observation, de tumeur dorsale du carpe et du tarse, permettant de parler de maladie de Still.

Dans les deux autres cas, la guérison est actuellement obtenue, avec un recul de six mois et de deux ans depuis la fin de la dernière poussée et l'on n'a pu classer ces deux cas que par analogie, aucun élément de certitude n'étant apparu.

L'étude de ces observations nous a donc incité à un essai d'interprétation nosologique dont on peut résumer ainsi les conclusions.

- Il est bien établi actuellement que la Maladie de Still n'est qu'un aspect du Rhumatisme inflammatoire chronique de l'enfant. Différents arguments sont en faveur de ce regroupement :

Il existe au cours des polyarthrites chroniques de l'enfance de nombreuses formes intermédiaires et en particulier l'on peut citer l'association d'adénopathies à des polyarthrites déformantes et ankylosantes.

Les formes aiguës peuvent évoluer ensuite comme ces dernières ou, au contraire, présenter une meilleure tendance à la guérison.

Il est des formes à évolution insidieuse, chronique, qui présentent des poussées fébriles avec adénopathies et lésions viscérales.

Les arthropathies de la maladie de Still peuvent donner lieu à des lésions osseuses radiologiques et anatomiques, à des ankyloses en position vicieuse, après un certain temps d'évolution.

Il ne faut donc pas séparer deux entités différentes, le Still et la Polyarthrite chronique déformante et ankylosante, mais reconnaître différents aspects évolutifs d'une même maladie. Il faut faire rentrer également dans ce cadre la Maladie de Wissler-Fanconi. Cette maladie, caractérisée par des poussées fébriles, avec signes cutanés polymorphes et fluxions articulaires, peut évoluer vers le Still ou régresser complètement. Ceux qui voulaient faire du Wissler-Fanconi une entité clinique et étiologique (allergie microbienne ou humorale) se basaient surtout sur son évolution régressive et sur l'inefficacité des thérapeutiques entreprises; or, ces arguments sont sans valeur, car, actuellement, les auteurs signalent tous des rémissions et même des guérisons au cours de la maladie de Still dont l'évolution était autrefois considérée comme très grave; d'autre part, la corticothérapie donne dans les deux cas des

résultats satisfaisants.

Le Rhumatisme Inflammatoire Chronique de l'Enfant comprend donc deux formes principales :

- La maladie de Still avec l'aspect particulier représenté par le Wissler-Fanconi,
- et la Polyarthrite déformante et ankylosante ;

mais aussi, de très nombreuses formes intermédiaires.

L'on peut pousser plus loin l'identification et reconnaître que cet ensemble n'est qu'un aspect particulier dû à l'âge de la polyarthrite chronique évolutive.

Les formes graves de P.C.E. que nous avons observées nous ont amenés à préciser successivement les caractères différentiels qui permettent de séparer cette maladie de l'Endocardite bactérienne et surtout du R.A.A. et des autres maladies dites du Collagène.

Il est parfois difficile d'éliminer une Endocardite bactérienne, car l'on connaît la proportion d'endocardites malignes authentiques à hémocultures négatives, et la possibilité d'hémoculture transitoirement positive dans la P.C.E., comme l'a d'ailleurs illustré l'une de nos observations. Il est possible que l'entérocoque retrouvé dans ce cas ait été à l'origine du rhumatisme inflammatoire chronique par un mécanisme semblable à celui invoqué dans le R.A.A.

Dans nos trois cas, le diagnostic de R.A.A. avait été posé à un moment ou à un autre de l'évolution. Nous avons pu rejeter ce diagnostic sur un élément fondamental : l'absence d'endocardite au décours d'une crise hautement fébrile avec signes cutanés et atteinte péricardique.

Il existe certainement des formes de transition entre le R.A.A. et la P.C.E. (existence d'une atteinte endocarditique dans 4

à 5 % des P.C.E.; apparition de P.C.E. au décours d'authentiques maladies de Bouillaud; cas difficiles à classer lors de la première poussée).

En fait, s'il existe des formes difficiles à classer, il paraît indiscutable que le R.A.A. dans sa forme typique doit être séparé de la P.C.E., tant au point de vue clinique que pronostique.

Nous ne retiendrons ici que deux arguments essentiels :

- l'atteinte cardiaque du R.A.A. est une atteinte endomyocardique, accessoirement péricardique,
- l'atteinte cardiaque de la P.C.E. est, au contraire, presque exclusivement une péricardite, rarement une endocardite et pratiquement jamais une myocardite,
- d'autre part, les formes graves de R.A.A. donnent presque toujours des altérations valvulaires définitives, tandis que dans la P.C.E. l'on peut constater des poussées sévères, répétées, avec signes cutanés, sans aucune séquelle cardiaque.

Le <u>lupus érythémateux</u> et la <u>périartérite noueuse</u> sont très souvent évoqués devant les formes sévères de P.C.E.

Si la distinction entre le Lupus et la P.C.E. semble classiquement facile sur les signes cliniques, surtout cutanés et rénaux, et les examens biologiques (la leucocytose avec polynucléose de la P.C.E. s'opposant à la leucopénie avec neutrophilie du Lupus; l'augmentation plus importante et plus précoce des γ globulines, dans cette dernière, où l'on constate des cellules de Haargraves et des anticorps anti A.D.N.), il peut exister cependant, dans certaines formes de P.C.E., une leucopénie avec forte élévation des γ globulines. Des études récentes tendent d'ailleurs à prouver une

certaine parenté entre le Lupus et le Rhumatisme chronique, car l'on a trouvé des cellules de Haargraves dans 15 % environ des cas de P.C.E. et le facteur antinoyau est retrouvé dans 25 % des cas de P.C.E. de l'adulte et dans 20 % des cas de Maladie de Still.

La distinction avec la périartérite noueuse est tout aussi délicate, car les arguments cliniques sont souvent bien insuffisants et l'examen biopsique ne peut toujours trancher, soit que la biopsie musculaire soit négative au début d'une périartérite authentique, soit que l'on se trouve devant ces formes de P.C.E. traitées par la corticothérapie et qui finissent par présenter des lésions anatomiques évoquant une maladie de Kussmaul.

Chez l'enfant jeune, le problème diagnostique posé par ces formes frontières est encore compliqué, car, à cet âge, les différents examens immunologiques qui pourraient orienter sont très souvent négatifs.

En l'absence d'étiologie connue, le diagnostic de ces différentes maladies est donc essentiellement clinique, aidé par des examens biologiques dont nous avons discuté la spécificité.

C'est pourquoi il existe des formes qui ne peuvent être rangées dans un cadre défini au début de leur évolution. Cette ignorance, heureusement, n'a pas de conséquence pratique dans l'état actuel des choses, car une corticothérapie est formellement indiquée dans tous les cas, associée bien entendu à une antibiothérapie de couverture.

Cette corticothérapie est souvent si efficace que l'on va obtenir une guérison ou tout au moins une rémission prolongée avant même que le diagnostic exact ait pu être porté.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président :
J. CATHALA

Vu, le Recteur :
SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

ABIGNOLI E. - Conception nouvelle de la maladie d'Osler.
(Marseille Médical, 9I, I, I7-3I, I954).

ANSELL B.M. and BYWATERS EGL. I959 - Prognosis in Still disease.
(Bull. Rheum., Dis., 9, I89)

BAGGENSTOSS AH. et ROSENBERG E.F. - Cardiac lesion associated with chronis infection arthritis.
(Arch. Int. Med., I94I, 67, 24I-258).

BENHOLDT, THOMSEN, STICKL O. - Sur l'étiolcgie de la maladie de Still.
(Klin. Wochenschrift, I3, I934, I244-I247).

BERNHEIM et ROUX - Maladie de Still chez l'enfant.
(Journées de Médecine de Lyon, Mai I949).

BERNHEIM M. - Problèmes de nosologie concernant les polyarthrites de l'enfant.
(Revue du Rhumatisme, Juillet I95I, I8ème année, N° 7, p. 353-357).

BERNHEIM M., GAILLARD L., EYSSENIC G. - Le syndrome de Wissler-Fanconi.
(Pédiatrie, Lyon, I952, N° 7, 229-234).

BERNHEIM M., GILLY R. - Formes atypiques du R.A.A.
(Revue du Praticien, IX, 3, I959).

BERTHAUX P. MAI VAN DONG - Sérologie des maladies rhumatismales.
(Revue du Praticien, XI. I4. I96I).

BEVANS M., NADELL J., DEMARTINI F., RAGAN C. - The systemic lesion of rheumatoid arthritis.
(Amer. J. of Med. I954, I6, I97).

BIEDRZYCKA R. et JANKOWSKA H. - Trois observations de Wissler-Fancon
(Semaine des Hôp. Paris, Annales de Pédiatrie, I960, 36, N° 24-5, I56I-I563).

BUNIM J.J., SOKOLOFF L. - The occurence and signifiance of vascular lesion in Rhu. arthritis.
(Trans. of the Ass. of Am. Physi. I957, 70, 3I8-327).

BUSER - Un cas de Still avec endocardite.
(Deut. Med. Woch. LXXV, I6 Juin I950).

BYWATERS E.G.L., GLYNN L.E., ZELDIS A. - Subcutanecus nodules of Still's disease.
(Annals of the Rheumatic disease, London, I958, I7, N° 3, 278-285).

CAUSSADE L., NEIMANN N., PIERSON M., LASCOMBES - Le syndrome de Wissler-Fanconi et ses déterminations cutanées.
(Semaine des Hôpitaux, Annales de Pédiatrie, I956, 32, 73, 9).

COOK C.D. et Collab. - Systemic lupus erythemotosis.
(Pediatrics Oct. 60 26.4. 570).

CORCOS A., HEURTEMATTE J. - Un cas de syndrome de Wissler-Fanconi
(Arch. Fr. de Péd. I956, I3, 2I8-22I).

COSTE F. - Collagénose et affection rhumatismale.
(Rev. du Prat. Ier N v. I955, 2955).

COSTE F., DESHAYES P. - Coeur et polyarthrite.
(Rev. Rhumatisme, I958, 25, 697-704).

COSTE F., DELBARRE F., CAYLA J. - Le problème des polyarthrites graves.
(Bull. Ac. Nat. Med. I954, I93-I99).

CRIEP L.H.A. - Consideration of the so called or systemic connective tissue disease.
(Int. Arch. Allergy, Basil. I959, I4, I2, 27, 74).

CRUICKSHANK D.B. - Heart lesions in Rheumatoid Disease.
(He berden Society, I3, I4 Dec. I957).

DEBRE R., BROCA R., LAMY M. - Forme endocarditique de la maladie de Still.
(Arch. Mal. Med. des Enfants, T. XXXIII, N° 4, Avril 30, 2I2-222).

DEBRE R. et SOULIE P. - Maladie de Bouillaud. Ses complications cardiaques et son traitement.
(Paris, I955, Exp. Sc. Fr.).

DEBRE R., THIEFFRY S., MOZZICONACCI P., HERRAULT A., CARAMANIAN M. - Maladie de Still traitée par l'A.C.T.H. et la Cortisone : 6 cas.
(Arch. Fr. Péd., tome 8, N° 8, I95I, p. 868-87I).

DELARUE J., MIGNOT F., CIUATTE J. - Concept des maladies du collagène
(Congrès de Médecine I957, Bibliographie)

DELAUNAY A., BAZIN S. - Biologie et pathologie du collagène.
(Congrès de Médecine, I957).

DENYS P. et PROVIS P. - Pseudosepsis allergica.
(Arch. Fr. Péd., I958, N° I5, N° 8, I025).

DENYS P. - Pseudosepsis allergica.
(Arch. Fr. de Péd. Paris I958, I5, N° 7, p. 98I)
Pseudosepsis allergica et maladie de Still.
(Acta Paed. Belg. Bruxelles, I955, 9, N° 2, 57-68).

DESHAYES P. - Polyarthrites graves. Polyarthrites mortelles.
(Thèse, Paris, I958, et Rhumatologie, I959, XI, I).

DIMSON S.B. - The diagnosis and treatment of Still Disease.
(Rheumatism, London, I954, I0, N° I).

DOBELLE J.P. - R.A.A. et P.C.E. Rapports entre les deux affections
(Thèse, Paris, I955, N° 748).

DONZELOT E., KAUFMANN H. - L'endocardite infectieuse à hémoculture négative.
(Revue du Praticien, VI, I7, I956).

DUBOIS EL. - S.L.E. - Récents advantages in its diagnosis and treatment.
(Ann. Int. Med., I956, 45, I63-I84).

DUBOIS EL. - The effect of the L.E. cell Test in the clinical picture of S.L.E.
(Ann. Int. Med., I953, 38, I265).

EDSTROM G. - Rheumatoid arthritis and stills diseases in children. A survey of I6I cases.
(Arthritis and Rheumatism., New-York, I958, I, N° 6, 497-504).

EDSTROM G., GEDDA P.O. - Clinic and pragnosis of rheumatoid arthritis in children.
(Acta Rheum. Scand. Stockholm, I957, 5, 2).

EDSTROM G. - Rheumatoid arthritis in children clinical study.
(Acta Paed., I947, 34, 334).

EDSTROM G. - Est-ce que les stéroïdes doivent être employés dans la P.C.E. juvénile ?
(Acta Rheum. Scand. , I959, 6.4., 263-274).

ELLIS H.A., DELIX DANIES D. - Serum complement Rheumatoid factor and other serum proteins in rheumatoid disease and systemic lupus erythematosis.
(Annales of the Rheumatoid diseases, London, I959, I8, N° 3, 2I5-224).

ERFANI A. - Contribution à l'étude du syndrome de Wissler-Fanconi.
(Thèse Universitaire Paris, I958, N° 7I2, dact.)

FANCONI G., VEBER - Linen fall von subsepsis allergica.
(Helv. Ped. Acta, I946, 6, 532-537).

FELDMAN A. - Péricardites des P.C.E.
(Thèse, Paris, I959).

FONTAN R., VERGER R. - Les formes atypiques de la maladie de Still (Subsepsis allergica)
(Archives Fr. de Pédiatrie, I948, 4, 359-362).

FORESTIER J., JACQUELINE F., CANET L. - Le Rhumatisme inflammatoire chronique de l'enfant.
(Rhumatologie, XI, N° 2, Mars-Avril I959, Bibliog.).

FRANCON F. - Les rhumatismes chroniques progressifs inflammatoires de l'enfance.
(Journées des Sciences Médicales de Lille, I954, 72, N° 3).

FRANCON F. - Contribution à l'étude des rhumatismes chroniques progressifs inflammatoires de l'enfance.
(Praxis, Berne, I954, N° 26, Ier Juillet, 568-570).

FRANCQ J.Claude - Etude immunologique de la P.C.E.
(Thèse, Paris, I959, 63I, imprimé).

GALLERANI, UBALDO - Reperto positivo streptococcio nel sangue in cen nuovo caso di morbo di Stile.
(Clin. Ped. Univers. Bologna, N° I7, 838-842, Nov. I935).

GARBY L. - Subsepsis allergica.
(Act. Paed. I953, 3, 35I).

GAUCHAT R.D., MAY C.D. - Early recognition of rheumatoid disease with comments on treatment.
(Th. J. of the Am. Ac. of Pediatrics Avril I957,I9, N° 4,I)

GAULIER R. - Traitement Still par delta-cortisone.
(Semaine Hôp. Paris, I958, 34, N° 2).

GAUTIER - La pathogénie des rhumatismes.
(Thèse, Paris, I95I).

GIBERT-QUERALTO J. - Le cycle des endocardites.
(Sem. Hôp. Paris, I95I, 27, 2773-2778).

GILLOT F., GLAUSSE J., LALANNES P. - A propos d'un cas de syndrome de Wissler-Fanconi.
(Pédiatrie, Lyon, I959, I4, N° 5, 543-548).
(Arch. Fr. de Pédiatrie, Paris, I959, I6, N° 6, 855).

GOLD Stephen - Still's diseases with pseudoxanthema elasticam.
(Proc. of the Roy. Soc. of Med. London, I957, 50, N° 7).

GOLDMAN A., LEYVA F.B. - Juvenile rheumatoid arthritis.
(Clinical Proc. f the Children Hops. Washington, I956, I2, N° 5).

GRISLAIN J.R., LEMOINE P., GUILLON J. - Le syndrome de Wissler-Fanconi existe-t-il ?
(Arch. Fr. Pédiatrie, I955, I2, N° 8, 843-855).

GRIBETZ D., HENLEY W.C. - Systemic lupus eryth. in chilhood.
dans "Syst. Lupus Eryth." Grune I959, N. York.

HABIB R. - Aspects histologiques de la P.A.N.
(Thèse Paris, I954. Annales de Médecine, I955, 4 - Annales de Médecine, 5, I955, 496-535).

HARVEY M.G. et Coll. - Systemic lupus erythematosis : review of the litterature and clinical anylasis of I38 cases.
(Medicine, 33, 54, 291-437, Bibl.).

HAYEM F. - Complications cardiaques de l'arthrite rhumatoïde juvénile.
(Thèse, Médecine, Paris, I958).

HOLBOROW E.J. - Un facteur sérique dans le L.A.D. avec des affinités pour les noyaux cellulaires.
(Brit. Med. Journal, 28 Sept. I957, 5047-632).

HORNANIAN - Un cas de maladie de Still.
(Thèse Paris, I947, N° 56, dactyl.)

HUET, LEFILLIATRE A. - Forme endocarditique de la maladie de Still.
(Thèse Paris, I930).

ISEKE G. - Sur l'étiologie de la maladie de Still.
(Zeitsch. f. Kind. I928).

ISEMEIN L., SERRADIMIGNI - R.A.A. et P.C.E.
(Semaine des Hôp., I0, 6, I955, N° 35).

ISEMEIN L., FOURNIER A. - R.A.A. et Polyarthrite.
(IIème Congrès Européen de Rhumatologie, La Haye, I3-I7, 6, I955).

ISEMEIN L., FOURNIER A., NICOLINO J. - Manifestations viscérales de la P.C.E.
(Sem. des Hôp. Paris, I9-28, Août I958.).

JAMBON M., BERTRAND L., SALVAING J. - Un cas de maladie de Still avec érythèmes récidivants. Ses rapports avec le syndrome décrit par Wissler.
(Arch. Fr. Péd., I950, 7, I, 99-I0I).

JESSAR R.A., LAMONT-HAVERS R.W., RAGAN C. - Naturel history of lupus eryth. dissem.
(Ann. Int. Med., I953, 38, 7I7-73I).

KEMP G. - Zur Subsepsis hyperergica.
(Zeit. Kind. Heil., I948, 65, I47).

KEYSER J.L. - Primair chronische infectieuse. Polyarthritis in subsepsis hyperergica.
(Maand. Kind., I946, I4, I45).

KEYSE J.L. - Ean Gevaal van Subsepsis allergica. Behan deet mit pyramidon.
(Maand. Kindergen., I952, 20, II2).

KIENITZ M. - Zur differentaldiagnose de chrorschen Polyarthritis im kindesalter mit Besonderer Berucksichtigung der subsepsis hyperergica.
(Monat. f. Kinderhei. Sept. 1956, 104, 571-574).

KIEVITZ J.H., GOSLINGS J., SCHUIT H.R.E., HIJMANS N. - Rheumatoid arthritis and the positif cells phenomen.
(Ann. Rheum. Dis. 1956, 15, 211-216).

LAMY M., Melle JAMMET H.J., AUSSANAIRE M. - Les rhumatismes chroniques de l'enfance.
(Congrès des Pédiatres de langue française, Mai 1947, Bibliographie).

LAMY M. - Maladie de Still.
(Revue du Rhumatisme, Juillet 1951, N° 7, 345-350).

LAYANI F., MAY V., DURUPT L., CHAOUAT Y. - R.A.A. et P.C.E.
(Presse Médicale, Mai 1958, 66, 38, 862)- Journées du Rhumatisme, 12 Mars 1958).

LE BAUDOUR J., FREYBERG R.H. - Contribution à l'étude de la P.C.E. infantile.
(Semaine des Hôp. Paris, 1958, 34, 1120 SP 280 1129 SP 289).

LEICHTENTRITT - Deux cas de maladie de Still.
(Klin. Woch. 8 Oct. 1925).

LEGER L., SOUSDELLE - La splénectomie dans la maladie de Chauffard-Still.
(Presse Médicale, 27 Sept. 1950, LVIII, 1013-1016).

LESNE E., CLEMENT R., LAUNAY Cl., LANCON R. - Syndrome de Still avec endocardite streptococcique.
(Bulletin et Mémoire de la Sté Médicale des Hôpitaux de Paris, 51, 1073-1087, 1er Juillet 1935).

LONG D.A. - The pathogenesis of rheumatic fever.
(The Lancet, London, 1954, N° 6811, 13 March., 529-537).

MARIE J., SEE G. - Le traitement hormonal de la maladie de Still.
(Pédiatrie, Lyon, 1955, 10, N° 8, 811-823).

Mc CULLOCH H. - Somes ideas on the nature of rheumatic fever.
(Amer. J. of Dis. of Children, 84, N° 1, July 1952).

Mc MINN F.J. et BYWATERS E.G.L. - Differences between the fever of Still Disease and that of rheumatic fever.
(Ann. of the Rheum. Dis. London, 1959, 18, N° 4, Déc. 293-297).

MIESCHER P., VORLAENDER K.O. - Immunopathologie clinique et expérimentale.
(Collections de l'Institut Pasteur, 1959).

MONNET P., DUSARD P., Melle PACAUD, BERTRAND J., VIALA J.J. - La maladie de Wissler-Fanconi.
(Pédiatrie Lyon, I954, 4, 372-377).

MUSSA B. - Sepsi da enterococco a terapia sanarthritica del merbo di Still.
(Clin. inf. I-25 Janvier I930).

NEIMANN N., PIERSON H. - Traitement actuel et pronostic des rhumatismes chroniques de l'enfance.
(Revue Médicale de Nancy, I958, 8 Janvier, II-I6).

NORCROSS B.H., LOCKIE L.M., MACLBOD C.C. - Juvenile rheumatoid arthritis, In Talbott J.R. et Lockie L.M. Progress in arthritis, Grune et Stralton, New York, I958, 67-85).

NUMAINVILLE L.J., SCARPELLINO C. - Coexistent rheumatic fever and subacute bacterial endocarditis treated with A.C.T.H. and antibiotics.
(Amer. Heart J., 43, N° 3, March I952, 468-473).

D'OELSNITZ A., FABRE L., GIOVANNI Ph. - Une forme particulière de Polyarthrite infantile : la maladie de Wissler-Fanconi.
(Arch. Fr. Péd., I950, 4, 4246).

OGRYZLO M.A., SMYTHE H.A. - Systemic lupus erythematosis and syndrome possibly related.
(Ped. I957, I9, II09-II23).

OGRYZLO M.A. - Diffuse systemic rheumatoid Disease I953
(Ann. Rheumatoid D. 12, 323).

PIGUET B. - P.C.E. au cours des L.E.D.
(Semaine des Hôp. Paris, I958, 34, II30/SP. 290).

RAGAZZINI F. - Subsepsis allergica du Wissler-Fanconi.
(Rivista di Clinica Pediatrica, Firenze, I958, 62, N° 4, Octobre, 3I7-332).

REINHOLD W., STOEBER Th. - Contribution au problème de la maladie de Still.
(Monats. f. Kinder, Mars I936, p. 597).

ROULET F.G. - Maladies du collagène en rhumatologie.
(Congrès de Médecine, I957).

ROYER P., GILLES - Les polyarthrites de l'enfant.
(Vie Médicale, I956, Décembre 37, I2, I547-I550).

ROPES M.W., BENNETT G.A., COBB S., JACOY R., JESSAR R.A. - 1959 - Annales of the Rheumatisms Dis. London, I8, 49.

SAIMOVICI L. - Contribution à l'étude de la maladie de Still chez l'enfant. A propos d'un cas compliqué d'infection streptococcique.
(Thèse, Paris, I934).

SAIRANEN E. - Etude clinique et radiologique de la P.C.E. de l'enfant.
(Acta Rhum. Scand., Stockholm, I958, Suppl. 2, I, 79).

SARROUY C. et PROST R. - A propos d'un cas de maladie de Still.
(Pédiatrie, Lyon, I948, 37, 684-686,
" " I949, 38, I70I-, I7I).

SCHLESINGER B.E., FORSYTH C.C., WHITE RHR, SMELLIE J.M., STRAID C.F. - IOO cas de Still. Clinique et traitement.
(Arch. of Diseases in childhood, Fév. I96I, 65-76).

SIGUIER F. - Les maladies vedettes, I957.

SIGUIER R., BETOURNE C., BONNET de la TOUR J. - Le L.E.D. et la spécificité de la cellule de Haargraves.
(Sem. Hôp. Paris, I958, 34, I3, 768-SP-I68, 773-SP-I73).

SLOCUMB B. - Arthralgia and arthritis of lupus. Symposium sur le lupus érythémateux.
(Proc. Staff. Mayo Clinic, I940, I5, 683).

SPARTA D. - Studio istoligico su di or caso di syndrome di Wissler-Fanconi ad evoluzione stilliana.
(Acta Paed. Latina (Reggio), I959, I2, N° 2, I97-2I7).

SPARTA D., DISERTORI A. - Contributo alla conosienza del probleme nosologica della syndrome di stile.
(Acta Paed. latino (Reggio), I959, I2, N° 3, 32I-343).

SPODICK D. - Still's syndrome in juvenil rheumatoid arthritis.
(Arch. of Pediat., 68, N° 6, June I95I, 274-282).

SPODICK D. - Still's syndrome.
(Arch. of Ped. N.Y., I932, 70, N° I Janvier).

SOKOLOFF L., BUNIN J.J. - Vascular lesion in arthritis.
(J. of Chronis Disease, I957, 5-6, 668-685).

STADLER H. - Still's disease. A perplexing problem masked by pyrexia of six years deviation.
(Archives of Ped. New York, I956, 73, N° 6, Juin, 2I6-2I9).

STILL G.F. - On a form of clinic joint disease in children. I897
(Med. Chir. Trans., 80-47).

SUCHANOVA, PLACHEROVA, MILADO - A rare froid of dissemination of L. organism with polyarthritis deformans chronic Still Chauffard.
(Ceskolovebska Epidemiologie, Mikrobiol.immunologie, (PRAVA), I957, 6, N° 5, 3I8-32I).

SURY B. - Rheumatoid arthritis in children. A clinical study.
(I952), Ejnar Munk. (Copenhague.)

TAU BEN HAUS - Manifestations cardio-vasculaires des maladies du collagène.
(Circulation, I2, 5, I955, 903-920).

THIRE P. - Maladie de Still.
(Thèse Paris, I958, I007, dactyl.).

TOONE E.C. et Collab. - Aortitis and ourtic regurgitation associated with rheumatoid spondylitis.
(Amer. J. of Medecine, XXVI, Fev. I959, N° 2, 255-263).

TOURNEUR R. - La lésion rhumatismale élémentaire : réaction du tissu conjonctif.
(Revue du Rhumatisme, I9ème année, N° 2, Fév. I952, I6I-I67).

TRANCY R. - La maladie de Still. Etude critique.
(Thèse Méd. Lyon, I949, 50, N° 94).

TROUSSIER D. - Wissler-Fanconi.
(Thèse Paris, I958, ronéotypée, I000).

TUMULTY P.A. - Joint involvement in lupus eryth. dis.
(Bull. Rheum. Disease, I952, 2.I7.I8).
Clinical course of syst. lup. eryth.
(J.A.M.A., I956, I56, 947-953).

TURIAF J., MARLAND P., MOREAU R. - Les collagénoses.
(Congrès de Médecine, I957, Bibliogr.).

VAUGHAN - Serum repons in rheumatoid arthritis.
(Am. J. of Medecine, Avril I959, 596-6II).

VERDURA G., SVILOKOS N., SERAFINI L. - La maladie de Still et ses limites nosologiques.
(Minerva Pediatrica Torino, I958, I0, 45, I251-I267).

VESTERMARK S. - Wissler s' syndrome : report of a case
Acta Paediatrica Janu 60 - 49, 90-95.

WEDEMEYER Fr. W. - Kalt Bagglutinose lei den Surg. Subsepsis hyperergica.
(Monat. f. Kinder. Sept. I956, I04, I93-I95).

WISSLER H. - Ueber eine besondere form sepsiasorlicher Krasr-kleiten scepsepsis hyperergica.
(Monat. Kinder., I944, 94, I).

WISSLER H. - Subsepsis allergica.
(PEDIATRIA Intern. Roma, I959, 9, N° 4, Oct-Déc. 603-5I6).

WISSLER H. - Etiologie des polyarthritis chroniques de l'enfance.
(Revue du Rhumatisme, Juillet I95I, I8ème année, N° 7).

ZETTERSTROM R., BERGLUND G. - Systemic lupus erythematosis in childhood. A clinical study.
(Acta Paediatrica, I956, 45, I89-204).

-:-:-:-:-